

**Wachstumshormonbestimmung über 24 Stunden
bei für ihr Alter zu kleinen praepubertären
und für ihr Alter zu großen pubertären Kindern**

Richard Walter Eder

1974

Aus der Universitäts-Kinderklinik im Dr. v. Haunerschen Kinderspital

München

Direktor: Professor Dr. med. K. Betke

Wachstumshormonbestimmung über 24 Stunden

bei für ihr Alter zu kleinen praepubertären und für ihr Alter
zu großen pubertären Kindern

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät

der Ludwig - Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von

Richard Walter Eder

aus

Matzenbach

München 1974

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter : Priv. - Doz. Dr. O. Butenandt

Mitberichterstatter: Prof. Dr. K. Betke

Dekan : Prof. Dr. W. Spamm

Tag der mündlichen Prüfung: 17.9.1974



Meiner Mutter in Dankbarkeit gewidmet !

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
EINLEITUNG	1
AUSWAHL DES KRANKENGUTES	5
METHODIK	7
ERGEBNISSE DER UNTERSUCHUNGEN	
1. Kleinwüchsige Kinder	13
2. Großwüchsige Kinder	21
3. Vergleichende Betrachtung zwischen klein- und groß- wüchsigen Kindern	31
4. Statistische Verteilung	37
5. GH-Veränderung bei 6-stündiger Lagerung	39
DISKUSSION	40
ZUSAMMENFASSUNG	54
LITERATURVERZEICHNIS	56

Einleitung

Das Wachstumshormon beeinflusst die Größenzunahme aller Organe. Ausgenommen sind das Zentralnervensystem und die Augen (69), sowie die inkretorischen Drüsen, die durch glandotrope Hormone stimuliert werden (12).

Das menschliche Wachstumshormon besitzt eine ausgeprägte Spezies- - Spezifität, die sich aus der Aminosäuresequenz erklären läßt (48). Die Struktur dieses Hormons wurde durch LI aufgedeckt (55). Der stark oszillierende Tag- und Nachtspiegel wird durch Faktoren bestimmt, die teils erforscht, größtenteils aber noch unbekannt sind (98). Zu den exogenen Faktoren gehören die Stimulationstests. Die GH-Synthese und Sekretion wird durch den GRF = Growth hormone releasing factor gesteuert. Daraus ergibt sich, daß eine GH-Stimulierung nur möglich ist, wenn die Koppelung zwischen Hypophyse und Hypothalamus intakt ist (82).

Die gebräuchlichsten Tests sind der Insulintoleranztest (32) und die Arginininfusion (62). Sie bewirken bei gesunden Kindern meist eine starke Stimulation und damit eine hohe GH-Ausschüttung. Eine durch Insulin ausgelöste Hypoglykämie wird als der stärkste Sekretionsreiz für die Hypophyse angesehen (33, 36). Weitere Untersuchungsmethoden stellen die orale Protein- (87), orale Glucose- (18) und intravenöse Glucagongabe (68) dar. Die GH-Sekretion nach oraler Glucosezufuhr (Staub-Traugott) ist geringer als nach Arginingabe (90, 99).

Die mangelhafte GH-Antwort auf einen Stimulationstest ist nicht

mit einer Hypophysenvorderlappeninsuffizienz gleichzusetzen. Es sind sowohl Fälle von zu großen (88, 100), als auch von zu kleinen (70, 80) Kindern beschrieben, die entweder auf den Insulintoleranztest oder auf die Arginininfusion eine ungenügende GH-Antwort aufweisen. Erfolgt jedoch auf beide Tests eine negative Antwort, so ist die Annahme einer Hypophyseninsuffizienz gerechtfertigt.

Von verschiedenen Forschern, insbesondere von MACE, wird seit kurzem empfohlen, den GH-Spiegel 90 Minuten nach Beginn des Schlafes zu bestimmen (29, 58). Diese Untersuchung soll eine gute Möglichkeit darstellen, einen GH-Mangel bzw. eine Hypophyseninsuffizienz auszuschließen (59, 60).

Eine geringe GH-Sekretion und niedrige Stimulationswerte findet man bei einigen pathologischen Hirnprozessen. Hier sind vor allem Hypopituitarismus, Hypophysentraumen und Tumoren im Hypothalamusbereich ohne Hypophyseninfiltration zu nennen (51).

Eine verminderte GH-Sekretion haben auch adipöse Kinder (4). Ihr relativ niedriger GH-Spiegel, sowie ihre Reaktion auf den Insulintoleranztest werden zusammen mit eigenen Untersuchungen in der Diskussion abgehandelt.

Bei Anorexia nervosa und Kwashiorkor ist die GH-Sekretion erhöht (15, 74). Ein Wachstum ist jedoch unmöglich, da die hierfür notwendigen Aminosäuren fehlen (73). Nach Proteinzufuhr bei Kwashiorkor und nach Insulingabe bei Anorexia nervosa erniedrigt sich paradoxerweise der GH-Spiegel (15, 45).

Auch die Schilddrüsen-, Nebennierenrinden- und Geschlechtshormone haben eine Beziehung zur GH-Sekretion.

Beim Hypothyreoidismus ist das Wachstumshormon im Serum erniedrigt (44). Ebenso findet man eine Erniedrigung des Wachstumshormonspiegels nach exogener oder endogener Erhöhung der Glucocorticoide (21). Gleichfalls führt eine Progesteronerhöhung zu einem Abfallen des Serum-GH-Spiegels (5, 56).

Diese Hemmung der GH-Sekretion durch Progesteron wird in der Therapie der Akromegalie ausgenutzt (54). Die Beziehung der Oestrogene und des Testosterons zum Wachstumshormon wird in der Diskussion untersucht.

Psychische Belastungen (2), emotioneller Stress (67), Operationen (1), sowie viele nicht spezifische Stimulatoren (31, 34) können eine vermehrte GH-Sekretion hervorrufen. Kurze Stresssituationen (z. B. bei einem elektrischen Schlag) sind jedoch ungeeignet, die GH-Sekretion zu erhöhen.

Einen physiologischen Stimulus stellt der Schlaf dar (37). Dabei ist kein circadianer Rhythmus in Korrelation zum Tag/Nachtwechsel vorhanden. Der GH-Spiegel ist abhängig von der Tiefe des Schlafes, gleichgültig zu welcher Zeit der Schlaf erfolgt. Neben dem Schlaf bewirkt auch körperliche Arbeit eine Erhöhung der GH-Sekretion. Ausgenommen sind hier adipöse Kinder, bei denen Muskelbetätigung meist zu keiner vermehrten GH-Ausschüttung führt (83).

Selbst eine Narkose verändert die GH-Sekretion. VON WERDER und Mitarbeiter beobachteten, daß bei einer Halothan-Lachgas-Narkose ohne sich anschließende Operation, eine erhöhte GH-Ausschüttung zu verzeichnen war (97).

Schließlich sei noch erwähnt, daß hohe endogene GH-Spiegel durch einen negativen feedback eine weitere GH-Sekretion verhindern (8).

Dies läßt sich dadurch erhärten, daß Patienten, die einen erhöhten GH-Spiegel aufweisen, mit einem mangelhaften GH-Anstieg bei Stimulation reagieren (32).

Wie bis jetzt ausgeführt, wird die ständig wechselnde Höhe des Wachstumshormons durch viele exogene Reize mitbestimmt. Doch selbst bei vollständiger Ausschaltung dieser bekannten Reize hat man ein unregelmäßiges Ansteigen und Abfallen des GH-Spiegels.

Die vorliegende GH-Untersuchung über 24 Stunden soll den wechselhaften Wachstumshormonspiegel bei gesunden, für ihr Alter zu kleinen, praepubertären Jungen und Mädchen, sowie bei gesunden, für ihr Alter zu großen, pubertären Jungen und Mädchen darstellen. Außerdem sollen die spontan vorhandenen GH-Spiegel mit dem GH-Anstieg nach Stimulation durch insulin-induzierte Hypoglykämie verglichen werden. Ferner ist die Frage zu klären, wie aussagekräftig die von uns durchgeführte Untersuchungsmethode für die GH-Bestimmung über 24 Stunden ist.

Auswahl des Krankengutes

1. Kleinwüchsige Kinder

Die GH-Untersuchung wurde bei 18 Kindern durchgeführt, die wegen ihres Minderwuchses die ambulante Sprechstunde besuchten. Das Patientengut setzte sich aus 16 Jungen und 2 Mädchen zusammen. Diese Geschlechtsverteilung ist dadurch zu erklären, daß bei den Mädchen im Gegensatz zu den Jungen der Kleinwuchs von den Eltern nicht als störend empfunden wird, und kleine Mädchen deshalb seltener vorgestellt werden.

Alle Kinder befanden sich in der Praepubertät. Es waren klinisch keine Symptome der Pubertät wie Pubes, Achselbehaarung, Hodengröße $> 2,0$ ml oder Mammaentwicklung nachweisbar. Auch wurden nur Kinder untersucht, die einen proportionierten Minderwuchs aufwiesen. Außerdem mußten die Epiphysenfugen röntgenologisch noch als offen nachweisbar sein.

Ein Entwicklungsrückstand wird vielen Faktoren zugeschrieben. Es wurden Stoffwechselstörungen (z. B. Zöliakie, Sprue), Veränderungen innerer Organe (z. B. Herzfehler), Knochenaufbaustörungen (z. B. Chondrodystrophie), Hypophyseninsuffizienz (z. B. partieller Wachstumshormonmangel) sowie chromosomale Abberationen (z. B. Turner-, Down- Syndrom) ausgeschlossen. Auch wurden nur Kinder einbestellt, bei denen weder ein Geburtstrauma noch eine postnatale Asphyxie bekannt waren. Außerdem wurde darauf geachtet, daß die Kinder keine Medikamente (z. B. Cortison) einnahmen, die den GH-Spiegel verändern können.

2. Großwüchsige Kinder

Diese 15 Kinder (8 Jungen und 7 Mädchen) kamen aus der ambulanten Sprechstunde. Sie befanden sich alle in der Pubertät, d. h. Pubertätssymptome waren klinisch nachweisbar. Auch bei diesen Patienten bestand die Forderung nach einem proportionierten Wuchs, sowie nach röntgenologisch nachweisbar offenen Epiphysenfugen.

Von der Untersuchung ausgeschlossen wurden Kinder bei denen organische (z. B. Hypophysenvorderlappenadenom), chromosomale Veränderungen (z. B. Klinefelter-Syndrom), keine normale Geburt festgestellt wurden oder die mit GH-beeinflussenden Medikamenten (z. B. Cortison) therapiert wurden.

Methodik

Die Kinder wurden für 24 Stunden stationär in die Universitätskinderklinik München, Lindwurmstraße 4 aufgenommen. Die Untersuchungen begannen regelmäßig um 9⁵⁰ und endeten um 9⁵⁰ am folgenden Tag.

1. Kontinuierliche Blutentnahme mit einer Pumpe

Bei den Kindern wurde eine Flügelkanüle in eine Unterarmvene gelegt, und die Nadel mittels eines Plastikschauches mit einer Saugpumpe verbunden. An die kollaterale Unterarmvene kam ein Dauertropf mit 500 ml einer physiologischen Kochsalzlösung, in die pro Quadratmeter Körperoberfläche 10.000 IE Heparin¹ gegeben wurde. Diese Lösung wurde über 24 Stunden gleichmäßig infundiert. Außerdem wurde initial pro Kilogramm Körpergewicht 500 IE Heparin¹ intravenös injiziert. Alle 6 Stunden wurde das Blut aus der Pumpe genommen, sofort zentrifugiert, und das Plasma bis zur radioimmunologischen GH-Bestimmung eingefroren. Mit der Saugpumpe wurde bei vier Kindern Blut abgenommen. Dann wurde dieses System verlassen, weil trotz Heparinisierung der Patienten, der Pumpe und des Schlauches sich wegen des geringen Vorschubes (10 ccm/6 Std.) Blutgerinnsel im System bildeten und somit keine kontinuierliche Blutabnahme gewährleistet war. Eine stärkere Heparinisierung erschien nicht angebracht, da besonders nachts die Kontrolle der Prothrombinzeit mit Schwierigkeiten verbunden gewesen wäre. Außerdem beeinflusst

¹ Liquemin^R

Heparin die GH-Ausschüttung (93). Auch mußten die Kinder durch diese Versuchsanordnung bedingt, 24 Stunden im Bett liegen. Das führte erstens zu Spannungen und Angstgefühlen, zweitens zu einer mangelhaften Muskelbetätigung der Kinder. Beide beeinflussen jedoch die GH-Sekretion (83).

Die Blutentnahme durch eine tragbare Pumpe wird von KOWARSKI beschrieben (50).

2. Tropfenweise Blutentnahme

Hier wurde ein Butterfly (Nadel, an der ein kurzer Schlauch befestigt ist) in eine Unterarmvene gelegt. Alle 20 Minuten wurden daraus 3 Tropfen Blut entnommen, der Schlauch und die Nadel mit einer leicht heparinisierten physiologischen Kochsalzlösung (5 Tropfen Heparin¹ auf 10 ml NaCl) durchgespült, die zur Durchspülung verwendete Einmalspritze am Schlauch belassen und mit Pflaster am Unterarm befestigt. Bei der nächsten Blutentnahme wurde mit der Spritze zuerst die Kochsalzlösung abgesaugt, dann erst das Blut in ein heparinisiertes Reagenzglas abgetropft. Das entnommene Blut wurde im gleichen Reagenzglas 6 Stunden gesammelt, sodaß man in 24 Stunden vier 6-Stundenblutproben erhielt.

Die Zeitspanne, welche die einzelnen 6-Stundenblutproben beinhalten sowie verschiedene Definitionen gibt die Tabelle I wieder. Die einzelnen 6-Stundenblutproben eines einzigen Kindes werden als 6-, 12-, 18- oder 24-Stunden-GH-Einzelwert bezeichnet. Die Zahlen 6, 12, 18 und 24 geben die Zeitspanne wieder, in der das

¹ Liquemin^R

Blut abgenommen wurde (siehe Tabelle I).

Definition			Zeit, welche die Blutprobe beinhaltet
24-Stunden-GH-Gesamtdurchschnitt	6-Stunden-GH-Einzelwert	6-Stunden-GH-Mittelwert	9 ⁵⁰ - 15 ⁵⁰
	12-Stunden-GH-Einzelwert	12-Stunden-GH-Mittelwert	15 ⁵⁰ - 21 ⁵⁰
	18-Stunden-GH-Einzelwert	18-Stunden-GH-Mittelwert	21 ⁵⁰ - 3 ⁵⁰
	24-Stunden-GH-Einzelwert	24-Stunden-GH-Mittelwert	3 ⁵⁰ - 9 ⁵⁰

Tabelle I: Definition der einzelnen Blutproben

Werden dagegen GH-Einzelwerte mehrerer Kinder zusammengefaßt, wird der Ausdruck 6-, 12-, 18- oder 24-Stunden-GH-Mittelwert gebraucht. Die Zeitangaben bei den GH-Mittelwerten entsprechen denen der GH-Einzelwerte.

Von einem 24-Stunden-GH-Gesamtdurchschnitt eines einzigen Kindes wird gesprochen, wenn der Mittelwert aller vier GH-Einzelwerte (6-, 12-, 18- und 24-Stunden-GH-Einzelwert) betrachtet wird.

Der 24-Stunden-GH-Gesamtdurchschnitt mehrerer Kinder z. B. aller großen Kinder ist der Mittelwert aus den entsprechenden vier GH-Einzelwerten dieser Kinder.

Nachteile gegenüber der Pumpe waren, daß das Blut nicht kontinuierlich abgenommen wurde, und daß die Kinder alle 20 Minuten durch die Blutentnahme gestört wurden. Es stellte sich aber heraus, daß die Kinder nachts die Blutentnahme nicht bemerkten und weiterschlieften. Die Störung betrifft streng genommen also nur die Blutentnahme während des Tages. Vorteilhaft war, daß die Kinder umhergehen und spielen konnten. Sie waren also nicht ans Bett gebunden, und die Untersuchung entsprach deshalb besser dem physiologischen Tagesrhythmus der Kinder. Außerdem entfiel die Heparinisierung der Kinder als mögliche Fehlerquelle.

Zusätzlich wurde bei den Kindern ein Insulintoleranztest mit 0,1 IE Altinsulin¹ pro Kilogramm Körpergewicht durchgeführt. Der GH-Spiegel wurde vor dem Stimulationstest, sowie nach der Stimulierung gemessen. Ein im Normbereich liegender GH-Wert nach der Stimulation muß 8 ng/ml überschreiten. Außerdem muß der Blutzucker mindestens 40% unter dem Ausgangswert liegen. Die GH-Werte vor und nach der Insulinbelastung sind in den Tabellen II und IV aufgeführt.

3. Radioimmunologische Bestimmung

Das Wachstumshormon im Plasma wurde durch die radioimmunologische Bestimmung nach GLICK, HUNTER, GREENWOOD und UTIGER (24, 38, 95) ermittelt. Für diese Untersuchung verwendeten wir Substanzen der Firma Sorin, Centro Ricerche Nucleari, 13040 Saluggia (Vercelli). Die Bestimmung wurde folgendermaßen vorgenommen:

¹ Insulin Hoechst^R

- a) Zu dem unbekannten Wachstumshormon wurden GH-Antikörper, die durch Sensibilisierung von Meerschweinchen mit menschlichem GH gewonnen wurden, hinzugegeben. Die Antikörper verbanden sich mit dem menschlichen Wachstumshormon zu einem Antigen-Antikörperkomplex. Ein Teil des menschlichen Wachstumshormons lag noch in freier Form vor. Sechs Stunden Inkubation bei 37°C .
- b) Nach dieser ersten Inkubation kam radioaktiv markiertes J^{125} -GH hinzu. Es entstand eine Verteilung der Antikörperbindung an markiertes und unmarkiertes Wachstumshormon. Außerdem lagen eine entsprechende Menge an J^{125} -GH und GH frei vor. Die folgende Inkubation dauerte 24 Stunden bei 37°C .
- c) Mit Hilfe des Kaninchen-Anti-Meerschweinchen-Gamma-Globulins wurde die Trennung des an Antikörper gebundenen vom freien GH durchgeführt. Es bildete sich ein Präzipitat. Weitere Inkubation in einem Kühlschrank bei 4°C über 24 Stunden.
- d) Die Isolierung des Präzipitats erfolgte durch Filtration, die mit einer Wasserstrahlpumpe vorgenommen wurde. Dabei wurde 3x mit einer Gelatinelösung¹ nachgespült, sodaß sich nur noch das Präzipitat auf dem Filter befand. Die auf dem Filter verbliebene Aktivität, die dem Präzipitat gleichzusetzen ist, wurde gemessen.
- e) Bestimmung des unbekannten Wachstumshormons mittels einer Standardeichkurve, die jedes Mal neu angesetzt wurde.

Daten zu den kleinwüchsigen Kindern										GH- Spiegel							
Pat. Name Nr.	G	Alter (Jahre)	Soll- größe (cm)	Akt. Abwg. v. Soll- größe (cm)	Soll- gewicht aktuell (kg)	Abwg. v. Soll- gewicht (%)	Diagnose	6-Std- Wert 950,1550 (ng/ml)	12-Std- Wert 1550,250 (ng/ml)	18-Std- Wert 250,350 (ng/ml)	24-Std- Wert 350,550 (ng/ml)	Gesamt- durch- schnitt (ng/ml)	Insulin- belastg. I Wert (ng/ml)	Insulin- belastg. II Wert (ng/ml)			
1	W.W.	m	12	2/12	145,0±14,0	-	9,0	30,0	-12,6	fam. Minderw.	3,5	1,4	8,6	4,8	4,8		
2	W.H.	m	6	8/12	119,5±8,0	-	5,5	19,8	-32,0	fam. Minderw.	2,8	2,6	4,0	5,0	3,6	6,5	
3	K.W.	m	12	6/12	146,5±14,0	-	10,0	30,2	-5,0	fam. Minderw.	2,0	6,2	4,4	1,5	3,5	0	20,4
4	B.S.	m	8	8/12	129,5±10,0	-	10,5	21,8	-3,7	konst. Minderw.	0,8	1,5	2,2	1,4	1,5	0,8	27,9
5	W.R.	m	6	10/12	120,5±8,0	-	11,1	18,2	-6,1	fam. Minderw.	4,6	5,4	6,0	7,4	5,9	6,2	18,6
6	Sch.K.	m	11	5/12	142,0±13,0	-	11,5	27,1	-17,4	fam. Minderw.	1,2	2,2	3,6	0,9	2,0	-	-
7	M.B.	w	7	10/12	124,0±9,0	-	10,0	19,6	-8,7	fam. Minderw.	0,5	2,4	7,8	1,2	3,0	1,8	15,1
8	Z.H.	m	13	0/12	149,0±15,0	-	12,7	30,1	-6,6	fam. Minderw.	1,4	5,2	5,6	0,7	3,2	2,4	30,1
9	E.G.	m	8	2/12	127,0±10,0	-	10,0	21,0	-4,8	fam. Minderw.	0,8	0,4	1,9	0,4	0,9	-	-
10	C.W.	m	14	8/12	159,0±18,0	-	19,0	32,3	± 0	konst. Minderw.	0,6	0,5	3,2	1,0	1,3	6,0	40,0
11	S.G.	m	8	5/12	128,0±10,0	-	18,0	18,4	-9,9	konst. Minderw.	3,4	2,8	5,4	4,0	3,9	1,2	5,9
12	M.Ch.	m	12	10/12	148,0±14,0	-	16,5	27,6	-3,3	fam. Minderw.	2,0	5,6	2,8	1,4	3,0	0,7	8,4
13	R.R.	m	13	3/12	150,0±15,0	-	10,6	32,0	-11,0	konst. Minderw.	3,0	5,6	4,4	4,2	4,3	3,6	5,1
14	F.J.	m	11	6/12	142,0±13,0	-	8,3	28,6	+36,9	fam. Minderw.	0,8	2,0	2,3	1,2	1,6	1,3	20,2
15	B.D.	w	14	5/12	157,5±18,0	-	20,5	30,0	+25,0	fam. Minderw.	1,4	1,6	0,8	0,6	1,1	0,4	10,7
16	B.D.	m	11	0/12	140,0±13,0	-	13,7	25,1	+9,6	fam. Minderw.	1,2	0,4	2,8	0,2	1,2	4,4	10,6
17	G.H.	m	12	7/12	147,0±14,0	-	17,0	26,8	+11,8	konst. Minderw.	2,8	4,6	5,0	1,2	3,4	1,2	12,1
18	A.H.	m	14	5/12	157,0±18,0	-	20,0	30,5	+10,2	fam. Minderw.	1,0	1,5	2,1	1,0	1,4	2,4	11,4
										Durchschnitt	1,9	2,9	4,1	2,1	2,7	2,1	15,5
										Standardabw.	1,2	2,0	2,1	2,0	2,1		
										Fehl. d. Stand.	0,3	0,5	0,5	0,5	0,2		

TABELLE II: KLEINWÜCHSIGE KINDER

Ergebnisse der Untersuchungen

1. Kleinwüchsige Kinder

Die Untersuchungsergebnisse sind in der Tabelle II aufgeführt. Die dabei verwendeten Abkürzungen haben folgende Bedeutung: G = Geschlecht; "Insulinbelastung I. Wert" ist der aktuelle GH-Spiegel vor dem Insulintoleranztest; "Insulinbelastung II. Wert" ist der maximale GH-Spiegel nach der Insulinbelastung. Pat. 1 und 2 sind Geschwister. Sie haben eine Abweichung von der Normalgröße von 9,0 bzw. 5,5 cm. Beide liegen also noch im Toleranzbereich (2-Sigma). Sie wurden für den Test ausgewählt, da ein familiärer Kleinwuchs nachweisbar war. Die Mutter hat eine Körpergröße von 150,0 cm. Ferner hatten beide Patienten ein starkes Untergewicht (12,6 bzw. 32,0%). Der GH-Anstieg auf die Insulinbelastung war gering (4,8 und 6,5 ng/ml), die GH-Einzelwerte jedoch für kleine Kinder durchschnittlich. Eine Arginininfusion wurde nicht ausgeführt.

Bei 13 Kindern waren ein oder auch beide Elternteile klein. Auch ließ sich in jedem Fall der Minderwuchs weiter in der Familie zurückverfolgen und es gab keine Anhaltspunkte für eine andere Form des Minderwuchses, sodaß die Diagnose "familiärer Minderwuchs" gesichert ist.

Bei den übrigen 5 Kindern konnten weder eine familiäre Belastung, noch Hinweise auf eine andere Ursache des Minderwuchses gefunden werden. Deshalb ist die wahrscheinliche Diagnose "konstitutioneller Minderwuchs".

Ausnahmen bilden evtl. die Patienten Nr. 11 und 13, die normale

GH-Einzelwerte besitzen, aber auf den Insulintoleranztest zu wenig GH ausschütten (5,9 und 5,1 ng/ml; Normalwert >8 ng/ml). Da es aber Kinder gibt, die auf einen Stimulationstest zu wenig GH sezernieren, darf man diese niedrige GH-Ausschüttung nicht mit einer Hypophyseninsuffizienz gleichsetzen (70). Es muß also noch eine Stimulation mit Arginin durchgeführt werden, um die Diagnose "hypophysärer Minderwuchs" auszuschließen oder zu erhärten. Antworten die Pat. 11 und 13 auch auf die Arginininfusion mit einer zu geringen GH-Sekretion, würde bei ihnen ein partieller Wachstumshormonmangel vorliegen (7, 13, 46).

Der Ausgangswert des Wachstumshormons beim Insulintoleranztest schwankte zwischen nicht messbar kleinen Werten und 6,2 ng/ml (Mittelwert 2,1 ng/ml). Die Stimulationswerte lagen zwischen 4,8 und 40,0 ng/ml (Mittelwert 15,5 ng/ml). Der Blutzuckerabfall unterschritt in jedem Fall 40% des Ausgangswertes.

Bemerkenswert ist, daß alle Kinder, ausgenommen Pat. Nr. 6, 10, 18 überdurchschnittliche Schulleistungen boten. Bei Pat. Nr. 18 war auch der Vater deutlich retardiert.

Das Alter der Patienten schwankte zwischen 6 8/12 und 14 8/12 Jahren, die Größe zwischen 109,4 und 140,0 cm, die Abweichung von der Sollgröße zwischen -5,5 und -20,5 cm, das Körpergewicht zwischen 13,4 und 39,0 kg, die Gewichtsabweichung vom Sollgewicht zwischen -32,0 und +36,9%.

13 der untersuchten Kinder hatten Normal- oder Untergewicht, 5 Kinder waren adipös.

Sämtliche Kinder befanden sich in der Praepubertät.

Abb. 1 zeigt die einzelnen GH-Mittelwerte aller minderwüchsigen

Kinder über 24 Stunden. Die auf der durchgezogenen Linie senkrecht stehenden Linien stellen die GH-Streubereiche nach oben und unten dar.

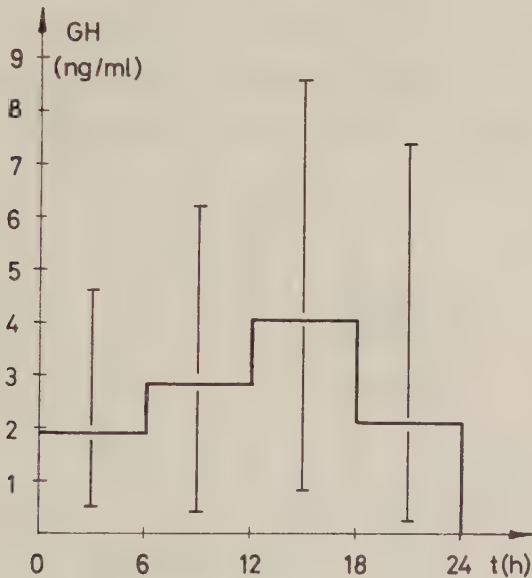


Abb. 1 : GH-Mittelwerte aller kleinen Kinder unter Berücksichtigung der Streubereiche

Den höchsten 6-Stunden-GH-Einzelwert hatte der Pat. Nr. 5, den höchsten 12-Stunden-GH-Einzelwert der Pat. Nr. 3, den höchsten 18-Stunden-GH-Einzelwert der Pat. Nr. 1 und den höchsten 24-Stunden-GH-Einzelwert der Pat. Nr. 5.

Der niedrigste 6-Stunden-GH-Einzelwert wurde gemessen beim Pat. Nr. 7, der niedrigste 12-Stunden-GH-Einzelwert beim Pat. Nr. 9, der niedrigste 18-Stunden-GH-Einzelwert beim

Pat. Nr. 15 und der niedrigste 24-Stunden-GH-Einzelwert beim Pat. Nr. 16.

Eine graphische Gegenüberstellung der GH-Einzelwerte des Kindes (Pat. Nr. 5) mit dem höchsten 24-Stunden-GH-Gesamtdurchschnitt (5,9 ng/ml) und des Kindes (Pat. Nr. 9) mit dem niedrigsten 24-Stunden-GH-Gesamtdurchschnitt (0,9 ng/ml) stellt die Abb.2 dar. Zur Verdeutlichung wurden noch die GH-Mittelwerte der kleinen Kinder eingezeichnet.

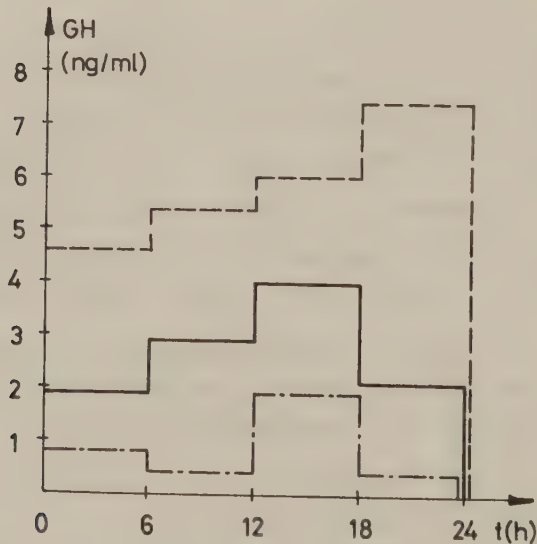


Abb.2: GH-Einzelwerte des kleinen Kindes mit dem höchsten (---) bzw. niedrigsten (-.-) 24-Std.-GH-Gesamtdurchschnitt im Vergleich zu den GH-Mittelwerten aller kleinen Kinder (—).

Einen Vergleich der GH-Mittelwerte zwischen kleinen Jungen und kleinen Mädchen zeigt die Abb.3. Das Patientengut umfaßte hier 2 Mädchen und 16 Jungen.

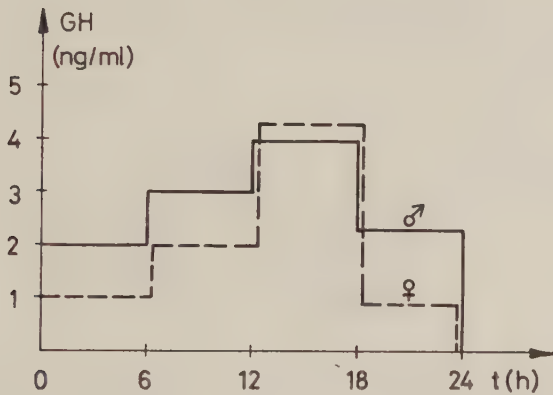


Abb.3: GH-Mittelwerte der kleinen Jungen und kleinen Mädchen

Abb.4 stellt die GH-Mittelwerte aller kleinwüchsigen Kinder, der kleinen normal- oder untergewichtigen Kinder und der kleinen adipösen Kinder gegenüber. Die GH-Mittelwerte der kleinwüchsigen Kinder wurden von 18 Patienten gewonnen, die der kleinen normal- oder untergewichtigen Kinder von 13 Patienten und die der kleinen adipösen Kinder von 5 Patienten. Daten sowie Untersuchungsergebnisse zu diesen kleinwüchsigen Kindern enthalten die Tabellen II und III.

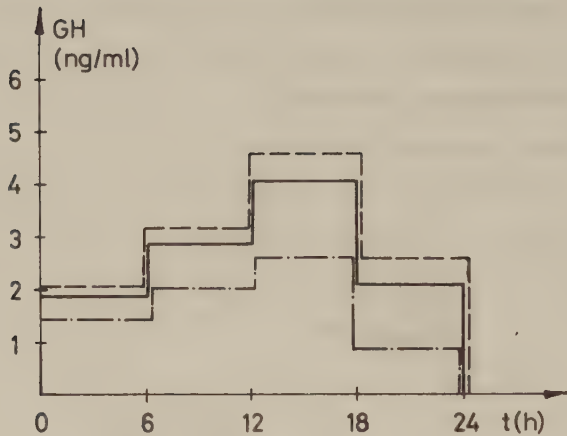


Abb.4: Vergleich aller kleinen Kinder (—) mit den kleinen normalgewichtigen (--) Kindern und den kleinen adipösen (-.-) Kindern

Kleinwüchsige Kinder	n	6-Std-GH-Mittelwert ng/ml	12-Std-GH-Mittelwert ng/ml	18-Std-GH-Mittelwert ng/ml	24-Std-GH-Mittelwert ng/ml	24-Std-GH-Gesamtdurchschnitt ng/ml
Kleine Kinder alle	18	1,9	2,9	4,1	2,1	2,7
Kleine Kinder o. Adipositas	13	2,0	3,2	4,6	2,6	3,1
Kleine Kinder mit Adipositas	5	1,4	2,0	2,6	0,8	1,7

n = Zahl der untersuchten Kinder

Tabelle III: Kleinwüchsige Kinder

Die durchschnittliche Änderung der GH-Sekretion nach Insulinbelastung bei kleinwüchsigen Kindern zeigt die Abb.5. Der GH-Ausgangswert (GH-Spiegel vor der Stimulation) wird als I. Wert, der maximale GH-Spiegel nach der Stimulation als II. Wert bezeichnet. Der Berechnung des durchschnittlichen GH-Spiegels vor und nach der Insulinbelastung liegen die GH-Werte von 16 kleinwüchsigen Kindern zugrunde.

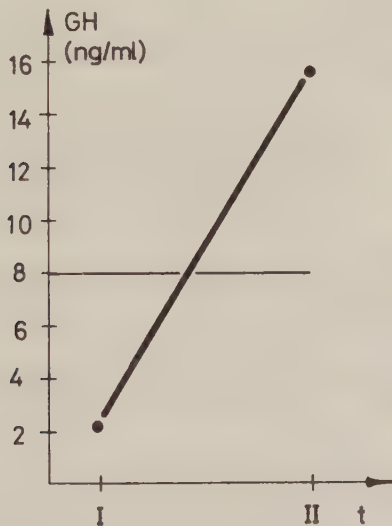


Abb.5: Durchschnittliche Änderung des GH-Spiegels vor (I) und nach (II) Insulinbelastung

Daten zu den großwüchsigen Kindern										GH-Spiegel					
Pat. Nr.	Name	G	Alter (Jahre)	Soll-größe (cm)	Akt Abwg. v. Soll-größe (cm)	Soll-gewicht aktuell (kg)	Abwg. v Soll-gewicht (%)	Diagnose	6-Std-Wert 950-1500 (ng/ml)	12-Std-Wert 1550-2500 (ng/ml)	18-Std-Wert 2500-3500 (ng/ml)	24-Std-Wert 3500-5000 (ng/ml)	Gesamt-durchschnitt (ng/ml)	Insulin-belastg. I-Wert (ng/ml)	Insulin-belastg. II-Wert (ng/ml)
19	G. A.	w	11 4/12	142,0±14,0	+26,5	61,5	-18,3	fam. Gigant.	2,8	17,6	14,1	0,5	8,8	-	-
20	W.D.	m	13 9/12	152,5±15,0	+16,0	55,0	+5,0	pub. Gigant.	2,4	2,4	4,6	1,4	2,7	6,9	12,8
21	M.M.	w	12 6/12	148,0±15,0	+17,7	58,5	-22,8	pub. Gigant.	4,4	4,8	22,0	2,0	8,3	2,0	32,5
22	M.K.	m	15 4/12	163,0±18,0	+14,0	68,0	+4,1	pub. Gigant.	1,2	1,6	7,2	1,6	2,9	3,6	10,1
23	H.R.	w	11 1/12	140,5±14,0	+22,3	52,4	-2,9	pub. Gigant.	4,6	3,6	8,0	1,6	4,5	2,7	8,5
24	R.W.	m	13 10/12	153,5±15,0	+14,5	54,5	+1,0	pub. Gigant.	4,6	3,0	7,8	2,2	4,4	3,2	22,0
25	K.R.	m	13 0/12	149,0±15,0	+19,0	54,5	-3,1	pub. Gigant.	0,4	1,2	4,7	1,5	2,0	6,0	24,8
26	St.P.	m	12 2/12	144,5±14,0	+16,0	47,5	+4,0	pub. Gigant.	0,8	1,6	4,2	1,0	1,9	6,5	13,4
27	M.Th.	m	13 0/12	149,0±15,0	+23,0	59,0	-2,3	fam. Gigant.	2,5	4,8	5,6	1,8	3,7	0	10,8
28	B.B.	w	15 0/12	160,0±12,0	+18,0	69,5	-14,2	fam. Gigant.	2,5	8,0	13,4	2,8	6,7	-	-
29	St.R.	w	14 9/12	159,0±14,0	+18,0	69,0	+43,0	pub. Adiposo-G.	0,9	2,0	9,6	3,0	3,9	0,6	11,8
30	B.E.	m	13 0/12	149,0±15,0	+14,0	49,8	+57,0	pub. Adiposo-G.	0,4	0,6	1,4	1,1	0,9	4,0	16,7
31	W.C.	w	11 4/12	142,0±14,0	+12,5	43,5	+24,6	pub. Adiposo-G.	0,8	1,0	2,2	0,7	1,2	0	15,1
32	R.D.	w	10 4/12	137,0±11,0	+22,2	48,6	+16,0	pub. Adiposo-G.	1,0	4,2	4,9	2,8	3,2	-	-
33	Sch.K.	m	14 7/12	158,0-18,0	+26,0	76,2	+10,0	pub. Adiposo-G.	4,4	1,6	3,2	1,6	2,7	1,6	10,8
								Durchschnitt	2,2	3,9	7,5	1,7	3,8	3,1	15,8
								Standardabw.	1,6	4,3	5,4	0,8	4,2		
								Fehl. d. Stand.	0,4	1,1	1,4	0,2	0,5		

TABELLE IV: GROSSWÜCHSIGE KINDER

2. Großwüchsige Kinder

Bei 3 Kindern waren entweder Vater oder Mutter oder auch beide überdurchschnittlich groß. Bei der Patientin Nr. 19 betrug die Größe des Vaters 186 cm, und er erreichte diese Körperlänge bereits mit dem 13. Lebensjahr.

Der Vater des Patienten Nr. 27 ist 194 cm, der von Patientin Nr. 28 190 cm groß. Die Diagnose "Familiärer Großwuchs" kann als sicher angesehen werden, da der Großwuchs in der jeweiligen Familie weiter zurückzuverfolgen war.

Bei 12 Kindern ließ sich kein familiärer Großwuchs nachweisen. Da chromosomale und neoplastische Ursachen des Großwuchses ausgeschlossen wurden, ist es wahrscheinlich, daß die überdurchschnittliche Körpergröße auf die bestehende Pubertät zurückzuführen ist.

Der Insulintoleranztest wurde bei allen Kindern mit Ausnahme der Patienten Nr. 19, 28 und 32 durchgeführt. Der Ausgangswert des Wachstumshormons lag zwischen nicht messbar kleinen Werten und 6,9 ng/ml (Durchschnitt 3,1 ng/ml). Die Maximalwerte nach Stimulation bewegten sich zwischen 8,5 und 32,5 ng/ml (Durchschnitt 15,8 ng/ml). Da jeder durch Insulin stimulierte GH-Wert über 8 ng/ml lag, war bei allen Patienten ein normaler GH-Hypophysen-Hypothalamus-Regelkreis gegeben. Der Blutzucker fiel überall um mehr als 40% ab.

Die Schulleistungen der Patienten waren durchschnittlich. Leistungen, die unter dem Durchschnitt lagen, zeigte lediglich der Pat. Nr. 33.

Das Alter der Kinder lag zwischen 10 $\frac{4}{12}$ und 15 $\frac{4}{12}$ Jahren, die Größe zwischen 150,0 und 184,0 cm, die Abweichung von der Sollgröße zwischen +14,0 und +26,5 cm, das Körpergewicht zwischen 43,8 und 93,0 kg, die Gewichtsabweichung vom Sollgewicht zwischen -22,8 und +57,0%.

Der Großwuchs war bei 5 Kindern mit Adipositas gekoppelt (Gewichtsabweichungen von +10,0 bis zu +57,0%).

Alle Kinder befanden sich in der Pubertät, d. h. Pubertäts-symptome waren bei allen Kindern vorhanden.

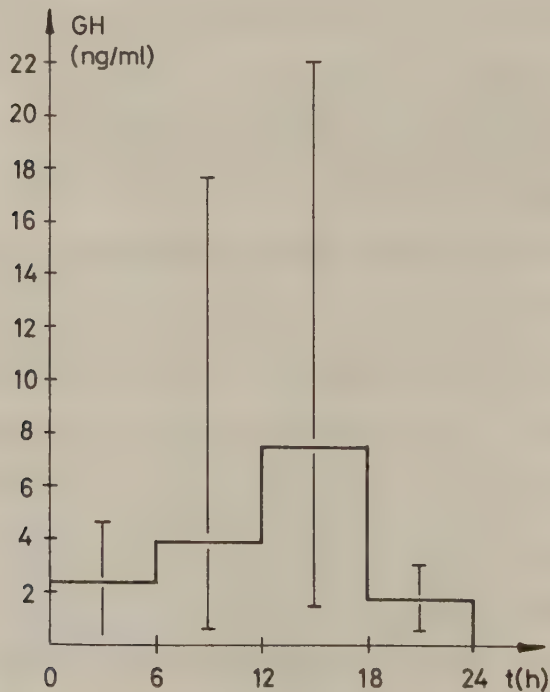


Abb.6: GH-Mittelwerte aller Kinder (groß) unter Berücksichtigung der Streubereiche

In Abb.6 stellt die durchgezogene Linie die GH-Mittelwerte aller großwüchsigen Kinder dar. Die auf der durchgezogenen Linie senkrecht stehenden Linien zeigen die GH-Streubereiche nach oben und unten. Die höchsten GH-Einzelwerte der großen Kinder hatten folgende Patienten: 6-Stunden-GH-Einzelwert Pat. Nr. 23 und 24, 12-Stunden-GH-Einzelwert Pat. Nr. 19, 18-Stunden-GH-Einzelwert Pat. Nr. 21, 24-Stunden-GH-Einzelwert Pat. Nr. 29.

Die niedrigsten GH-Einzelwerte der großen Kinder wurden bei folgenden Patienten gemessen: 6-Stunden-GH-Einzelwert bei Pat. Nr.25 und 30, 12-Stunden-GH-Einzelwert bei Pat. Nr. 30, 18-Stunden-GH-Einzelwert bei Pat. Nr. 30, 24-Stunden-GH-Einzelwert bei Pat. Nr. 19.

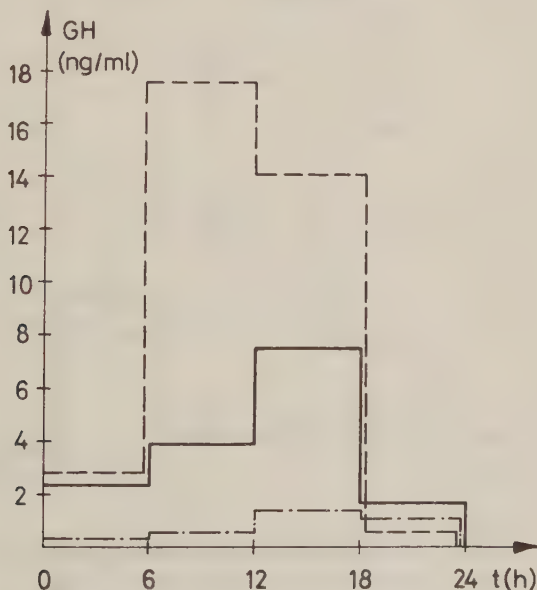


Abb.7: GH-Einzelwerte des großen Kindes mit dem höchsten (--) bzw. niedrigsten (---) 24-Std.-GH-Gesamtdurchschnitt im Vergleich zu den GH-Mittelwerten aller großen Kinder (—).

Den höchsten 24-Stunden-GH-Gesamtdurchschnitt der großen Kinder besaß mit 8,8 ng/ml die Pat. Nr. 19, den niedrigsten 24-Stunden-GH-Gesamtdurchschnitt der großen Kinder mit 0,9 ng/ml der Pat. Nr. 30. Die Abb. 7 zeigt die GH-Einzelwerte dieser beiden Kinder im Vergleich zu den GH-Mittelwerten aller großen Kinder.

In Abb. 8 sind die GH-Mittelwerte der großen Jungen und der großen Mädchen gegenübergestellt. Das Patientengut umfaßte hier 8 Jungen und 7 Mädchen.

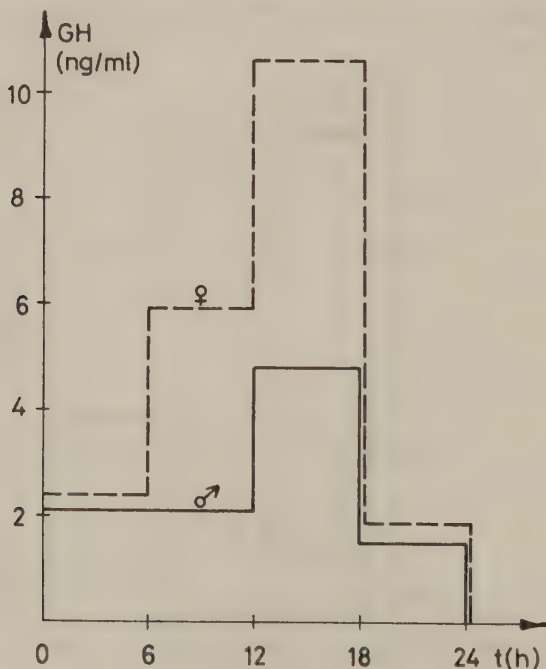


Abb.8: GH-Mittelwerte der großen Jungen und der großen Mädchen

Die Abb. 9 zeigt einen Vergleich der GH-Mittelwerte aller großen Kinder mit den GH-Mittelwerten der großen normal- oder untergewichtigen Kinder und den GH-Mittelwerten der großen adipösen Kinder. Die GH-Mittelwerte der großwüchsigen Kinder wurden von 15 Patienten gewonnen, die der großen normal- oder untergewichtigen Kinder von 10 Patienten und die der großen adipösen Kinder von 5 Patienten.

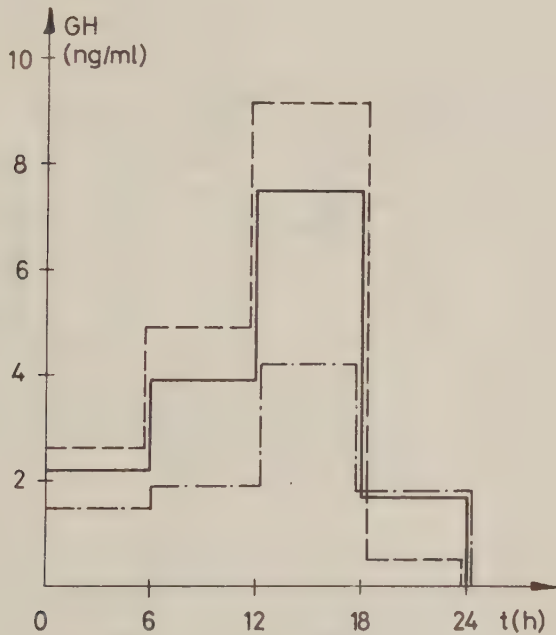


Abb.9: GH-Mittelwerte aller großen Kinder (—), der großen normal- oder untergewichtigen Kinder (--) und der großen adipösen Kinder (-..)

Eine Betrachtung der GH-Mittelwerte der großen adipösen Jungen und der großen adipösen Mädchen zeigt die Abb. 10. Es wurden 2 Jungen und 3 Mädchen untersucht.

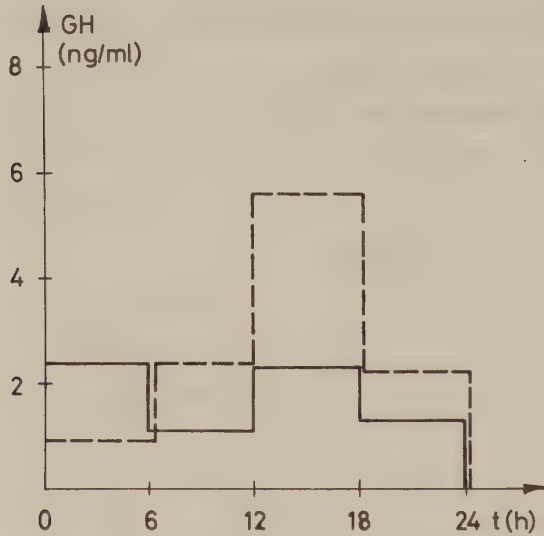


Abb.10: GH-Mittelwerte der großen adipösen Jungen (—) und der großen adipösen Mädchen (---).

Bei den Pat. Nr. 22 und 30 wurde in der Zeit von 21⁵⁰ - 3⁵⁰ das Wachstumshormon nicht nur zu dem entsprechenden 18-Stunden-GH-Einzelwert zusammengefaßt, sondern auch jede einzelne 20-minütige Blutprobe radioimmunologisch bestimmt. Es wurde also bei diesen Kindern eine 20-minütige Aufteilung des 18-Stunden-GH-Einzelwertes vorgenommen. Der erste Wert, der die Zeit von 21⁵⁰ - 22¹⁰ enthält, wurde demnach um 22¹⁰ abgenommen. Die GH-Sekretion während dieser 6 Stunden zeigen die Abb.11 u. 12.

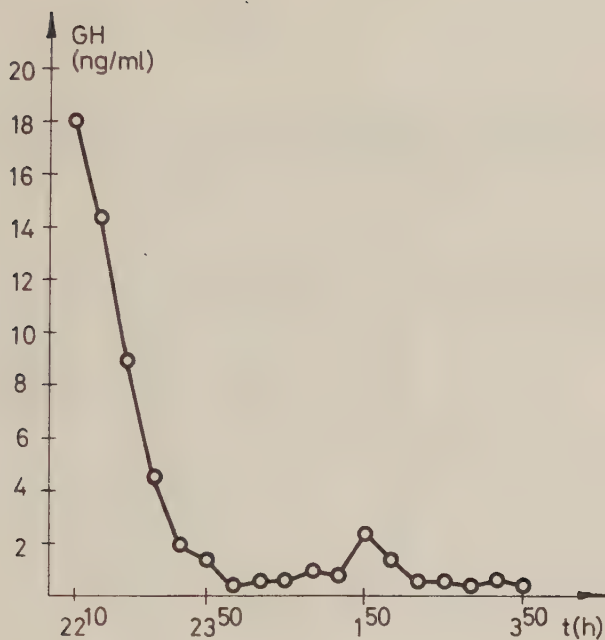


Abb.11: GH-Sekretion des Pat. Nr. 22 in der Zeit von 21⁵⁰ - 3⁵⁰.

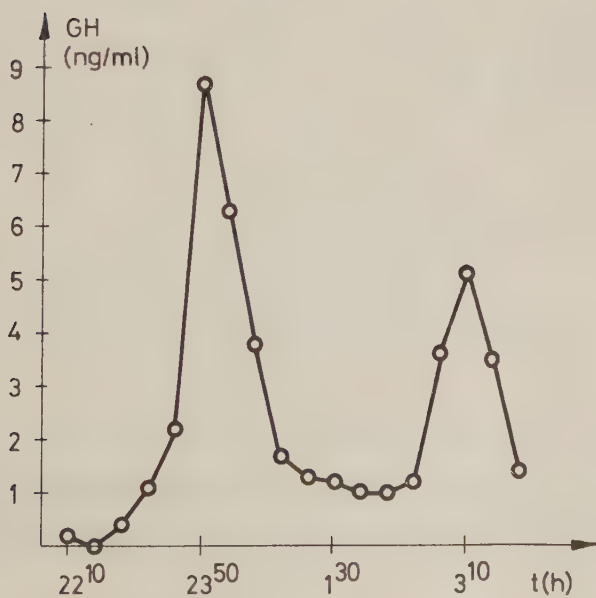


Abb.12: GH-Sekretion des Pat. Nr. 30 in der Zeit von 21⁵⁰ - 3⁵⁰.

Eine Zusammenstellung wichtiger GH-Mittelwerte und GH-Gesamtdurchschnitte beinhaltet die Tabelle V.

Großwüchsige Kinder	n	6-Std-GH-Mittelwert ng/ml	12-Std-GH-Mittelwert ng/ml	18-Std-GH-Mittelwert ng/ml	24-Std-GH-Mittelwert ng/ml	24-Std-GH-Gesamtdurchschnitt ng/ml
Große Jungen alle	8	2,1	2,1	4,8	1,5	2,6
Große Jungen ohne Adipos.	6	2,0	2,4	5,7	1,6	2,9
Große Jungen mit Adipos.	2	2,4	1,1	2,3	1,3	1,8
Große Mädch. alle	7	2,4	5,9	10,6	1,9	5,2
Große Mädch. ohne Adipos.	4	3,6	8,5	14,4	1,7	7,1
Große Mädch. mit Adipos.	3	0,9	2,4	5,6	2,2	2,8
Große Kinder Jung.u.Mädch.	15	2,2	3,9	7,5	1,7	3,8

n = Zahl der untersuchten Kinder

Tabelle V: Großwüchsige Kinder

Die GH-Ausschüttung vor und nach dem Insulintoleranztest bei großwüchsigen Kindern zeigt die Abb.13. Dabei wird der GH-Ausgangswert (GH-Spiegel vor der Stimulation) als I. Wert, der maximale GH-Spiegel nach Insulinbelastung als II. Wert bezeichnet. Der Untersuchung liegen die GH-Spiegel von 12 großwüchsigen Kindern zugrunde.

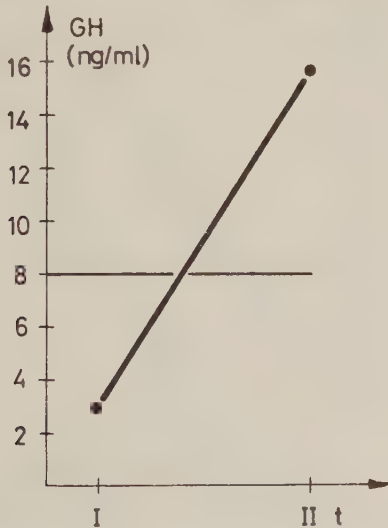


Abb.13: Durchschnittliche Änderung des GH-Spiegels vor (I) und nach (II) Insulinbelastung

Einen Vergleich der GH-Werte vor und nach Insulinbelastung zwischen großen Jungen und großen Mädchen zeigt die Abb.14. Die Werte I und II charakterisieren die GH-Spiegel bei den

Jungen, die Werte I' und II' die GH-Sekretion der Mädchen. Die Berechnungen der durchschnittlichen GH-Spiegel vor und nach dem Insulintoleranztest basieren auf den GH-Werten von 8 großwüchsigen Jungen und von 4 großwüchsigen Mädchen.

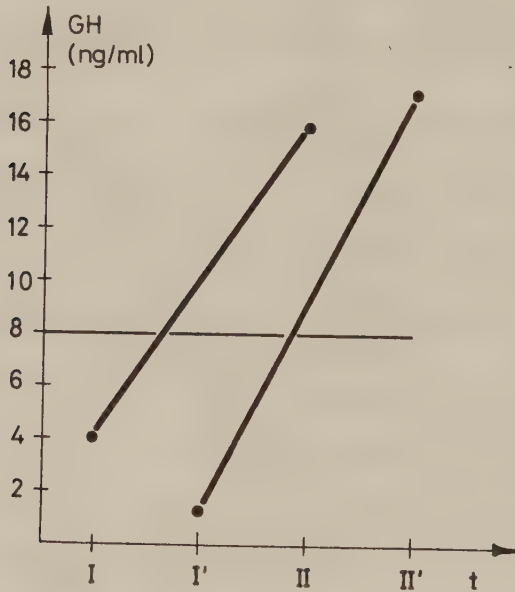


Abb. 14: Änderung des GH-Spiegels durch Insulinbelastung bei großen Jungen (I,II) und bei großen Mädchen (I',II')

3. Vergleichende Betrachtung zwischen klein- und großwüchsigen Kindern

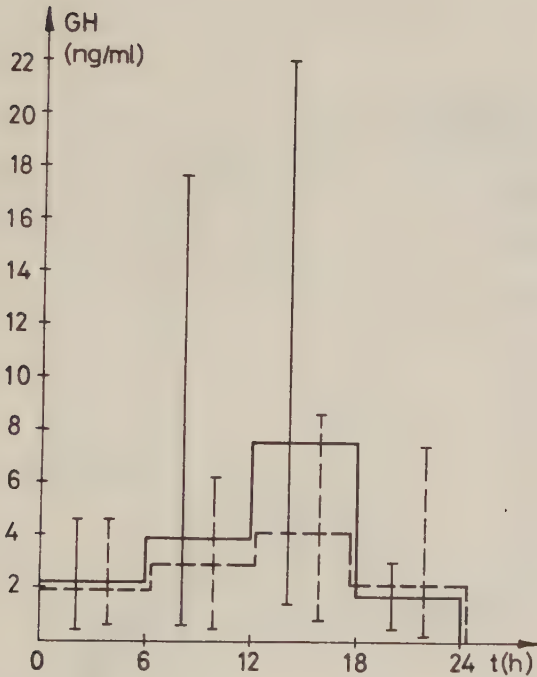


Abb.15: GH-Mittelwerte der großen (—)
und der kleinen Kinder (---)
unter Angabe der Streubereiche

Einen Vergleich der GH-Mittelwerte der großen Kinder (15 Pat.)
und der GH-Mittelwerte der kleinen Kinder (18 Pat.) zeigt die

Abb. 15. Die auf den GH-Mittelwerten senkrecht stehenden Linien stellen die Streubereiche nach oben und unten dar. Welche der großen und kleinen Kinder die höchsten oder niedrigsten GH-Einzelwerte erreichten, ist den Abb. 1 und 6 bzw. den auf den Seiten 15 und 23 angegebenen Textstellen zu entnehmen.

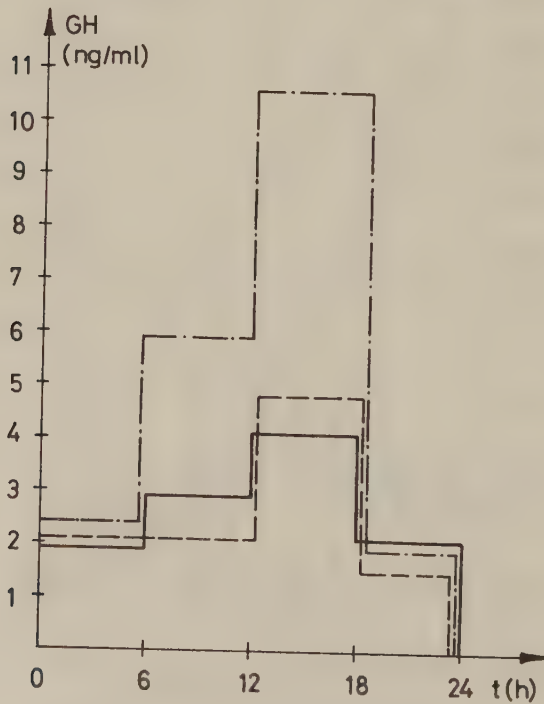


Abb.16: GH-Mittelwerte der großen Jungen (---), der großen Mädchen (-.-) und der kleinen Kinder (—)

Ein anders gestaltetes Bild ergibt sich, wenn man bei den großen Kindern zwischen den Geschlechtern differenziert. In Abb. 16 wurden die GH-Mittelwerte der großen Jungen und der großen Mädchen mit den GH-Mittelwerten der kleinen Kinder aufgetragen. Die GH-Mittelwerte der großen Jungen wurden von 8 Patienten, die der großen Mädchen von 7 Patienten und die der kleinen Kinder von 18 Patienten gewonnen.

Eine Gegenüberstellung der GH-Mittelwerte der großen adipösen Kinder, der kleinen adipösen Kinder und der kleinen Kinder ohne Adipositas beinhaltet die Abb. 17. Die Untersuchung umfaßt die GH-Mittelwerte von 5 großen adipösen Kindern, 5 kleinen adipösen Kindern und 13 kleinen Kindern ohne Adipositas.

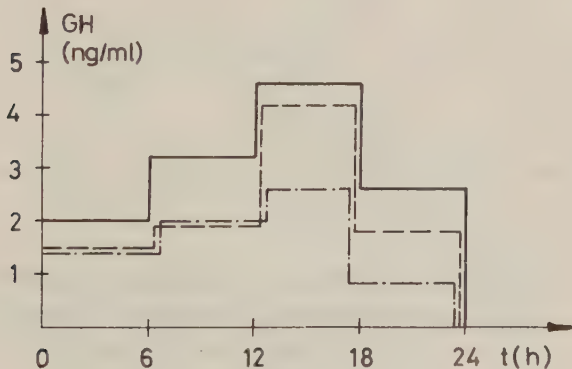


Abb.17: GH-Mittelwerte aller kleinen Kinder (—), der großen adipösen Kinder (--) und der kleinen adipösen Kinder (---)

Einen Vergleich der GH-Werte vor und nach Insulinbelastung zwischen großen und kleinen Kindern zeigt die Abb. 18. Die Werte I und II stellen die GH-Spiegel bei den großen Kindern, die Werte I' und II' die GH-Spiegel bei den kleinen Kindern dar. Der Untersuchung liegen die GH-Werte von 12 großwüchsigen und 16 kleinwüchsigen Kindern zugrunde.

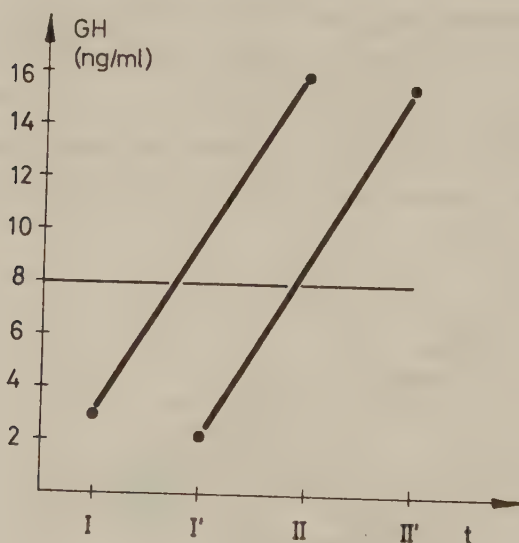


Abb. 18: GH-Spiegel vor und nach Insulinbelastung bei großen Kindern (I,II) und bei kleinen Kindern (I',II')

Die GH-Ausschüttung vor und nach dem Insulintoleranztest bei großen Jungen, großen Mädchen und kleinen Kindern zeigt die

Abb. 19. Die Werte I und II zeigen die GH-Sekretion bei den großen Mädchen, die Werte I' und II' die bei den großen Jungen und die Werte I'' und II'' die bei den kleinen Kindern. Untersucht wurden 8 großwüchsige Jungen, 4 großwüchsige Mädchen und 16 kleinwüchsige Kinder.

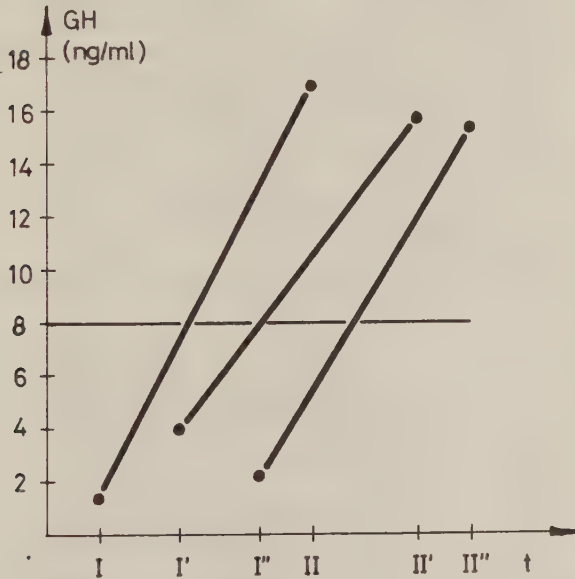


Abb.19: GH-Spiegel vor und nach Insulinbelastung bei großen Mädchen (I,II), bei großen Jungen (I',II') und bei kleinen Kindern (I'',II'')

Vergleich			Student-Verteilung (P)				
der			6-Std. -	12-Std. -	18-Std. -	24-Std. -	Durchschn.
Kinder	n	Kinder	Wert	Wert	Wert	Wert	über 24 Std.
kl. Kinder (alle)	18	gr. Kinder (alle)	15	0,4 - 0,5	0,4	0,01 - 0,02	0,4 - 0,5
kl. Kinder ohne Adipos.	13	gr. Mädchen ohne Adipos.	4	0,2	0,05	0,001	0,5 - 0,6
kl. Kinder ohne Adipos.	13	gr. Jungen ohne Adipos.	6	0,8	0,2	0,3	0,5
kl. Kinder ohne Adipos.	13	kl. Kinder mit Adipos.	5	0,3	0,2 - 0,3	0,05	0,1
kl. Kinder ohne Adipos.	13	gr. Kinder mit Adipos.	5	0,4 - 0,5	0,2	0,8	0,4 - 0,5
kl. Kinder mit Adipos.	5	gr. Kinder mit Adipos.	5	0,95	0,9	0,3 - 0,4	0,05 - 0,1
gr. Jungen (alle)	8	gr. Mädchen (alle)	7	0,7	0,05 - 0,1	0,03	0,3
gr. Jungen ohne Adipos.	6	gr. Mädchen ohne Adipos.	4	0,3	0,1	0,01 - 0,02	0,4
gr. Jungen ohne Adipos.	6	gr. Jungen mit Adipos.	2	0,7 - 0,8	0,2	0,05	0,6
gr. Jungen mit Adipos.	2	gr. Mädchen mit Adipos.	3	0,3 - 0,4	0,3 - 0,4	0,3 - 0,4	0,4 - 0,5
gr. Mädchen ohne Adipos.	4	gr. Mädchen mit Adipos.	3	0,05	0,2 - 0,3	0,05 - 0,1	0,8
							0,05

TABELLE VI: STUDENT-VERTEILUNG

4. Statistische Verteilung

Die Standardabweichungen, Fehler der Standardabweichungen, die GH-Mittelwerte und die GH-Gesamtdurchschnitte der kleinen Kinder sind in Tabelle II aufgeführt. Die entsprechenden Werte der großen Kinder sind der Tabelle IV zu entnehmen.

Die Tabelle VI gibt die Studentverteilung beim Vergleich einzelner Kinder-Gruppen wieder.

Die Signifikanzschranken der Studentverteilung sind:

Wert $> 0,1$	nicht signifikant
Wert $0,1 - 0,05$	eine Signifikanz wird erreicht
Wert $0,05$	der Unterschied ist signifikant
Wert $< 0,01$	hochsignifikanter Unterschied

Um die Genauigkeit unserer radioimmunologischen GH-Untersuchung zu erfassen, wurde die GH-Bestimmung mit dem Serum eines Patienten innerhalb eines Assays 10x durchgeführt. Dabei ergab sich bei einem mittleren Wachstumshormongehalt von 3,56 ng/ml eine Standardabweichung von 0,2, ein Fehler der Standardabweichung von 0,07 und ein Variationskoeffizient von 5,62. Außerdem wurde die Aktivität des gleichen Testserums 10x direkt hintereinander je 10 Minuten gemessen. Dabei erhielt man einen mittleren Wachstumshormongehalt von 3,61 ng/ml, eine Standardabweichung von 0,14, einen Fehler der Standardabweichung von 0,04 und einen Variationskoeffizienten von 3,88. Die Studentverteilung beim Vergleich beider Testreihen ergab keine Signifikanz ($p = 0,5 - 0,6$).

Zusätzlich wurde die Präzision von Assay zu Assay 18x bestimmt.

Hierbei wurde der Wachstumshormongehalt eines Patientenserums in 18 verschiedenen Versuchsreihen untersucht. Der mittlere Wachstumshormongehalt lag bei 10,4 ng/ml, der Variationskoeffizient betrug 6,9.

5. GH-Veränderungen bei 6-stündiger Lagerung

Da durch unsere Untersuchungsmethode bedingt, das Patientenblut sich in einem heparinisierten Reagenzglas bis zu 6 Stunden in Raumtemperatur befand, war es notwendig, die GH-Veränderung während dieser 6 Stunden zu erfassen.

Dabei wurde bei vier verschiedenen Kindern je 12 ccm Venenblut abgenommen und in ein heparinisiertes Reagenzglas gegeben. 3 ccm wurden sofort zentrifugiert und bis zur radioimmunologischen Bestimmung eingefroren. Die restlichen 9 ccm Blut wurden in Raumtemperatur gelagert. Nach 2 Stunden wurden wieder 3 ccm Blut aus dem Reagenzglas entnommen, zentrifugiert und eingefroren. Dasselbe wurde nach 4- und 6-stündiger Lagerung durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind in der Tabelle VII aufgeführt.

Plasma	0 Std. ng/ml	2 Std. ng/ml	4 Std. ng/ml	6 Std. ng/ml	Abnahme d. Aktiv. %
1	0,6	0,48	0,48	0,46	23
2	1,0	0,84	0,83	0,82	18
3	1,0	0,80	0,80	0,80	20
4	18,0	13,80	13,80	13,60	24

Tabelle VII: Veränderung des Wachstumshormons während 6-stündiger Lagerung

Wie die Testwerte zeigen, ist bei einer 6-stündigen Lagerung des Blutes in Raumtemperatur nur während der ersten 2 Stunden mit einer Veränderung des radioimmunologisch aktiven GH zu rechnen.

Diskussion

Die kleinen Kinder hatten einen 24-Stunden-GH-Gesamtdurchschnitt von 2,7 ng/ml. Acht Kinder (0,9 - 2,0 ng/ml) lagen unter, zehn Kinder (3,0 - 5,9 ng/ml) über diesem GH-Wert. Die höchsten und niedrigsten GH-Einzelwerte sind aus der Abb. 1 und der Tabelle II ersichtlich. Es gibt also kleine praepubertäre Kinder mit einem relativ hohen 24-Stunden-GH-Gesamtdurchschnitt, genauso wie es kleine praepubertäre Kinder mit einem sehr niedrigen 24-Stunden-GH-Gesamtdurchschnitt gibt. Bei den kleinen Kindern mit einem hohen 24-Stunden-GH-Gesamtdurchschnitt sind vor allem die Pat. Nr. 1 und 10 zu nennen. Warum kleine Kinder mit einem hohen GH-Spiegel klein sind, ist unbekannt. Eine Theorie ist, es könnte bei diesen Kindern genetisch fixiert sein, daß die Endorgane weniger stark auf das Wachstumshormon ansprechen. Nach LARON könnte auch eine biologisch inaktive GH-Struktur vorliegen, die in der Aminosäuresequenz abweicht, aber die gleiche radioimmunologische Aktivität wie das biologisch aktive GH besitzt (53). Ebenfalls ungeklärt ist, ob bei einem isolierten GH-Mangel die Störung durch eine fehlende Anlage der eosinophilen Zellen oder durch fehlende GRF-Produktion bedingt ist (66). Ferner könnte sein, daß ein Wachstumshormon produziert wird, das aber sowohl biologisch als auch radioimmunologisch inaktiv ist.

Es ist bekannt, daß sich ein zu niedriger GH-Spiegel normalisieren kann. PENNY beschreibt drei Jungen, die eine mangel-

hafte GH-Sekretion hatten, die sich mit dem Einsetzen der Pubertät normalisierte (72). Da alle von uns untersuchten kleinwüchsigen Kinder praepubertär waren, könnte dies auch bei einigen unserer Patienten eintreten. Hier ist vor allem an die Erhöhung eines sehr niedrigen GH-Spiegels bei konstitutionellem Minderwuchs zu denken. In Betracht kämen besonders die Pat. Nr. 4 und 10.

Ein Vergleich der 24-Stunden-GH-Gesamtdurchschnitte der kleinen Mädchen (2,1 ng/ml) und der kleinen Jungen (2,8 ng/ml) zeigte keinen wesentlichen Unterschied (siehe dazu Abb. 3). Die geringste Abweichung wies der 18-Stunden-GH-Mittelwert mit 0,3 ng/ml auf. Aus diesen Untersuchungen ist anzunehmen, daß kleine praepubertäre Jungen und kleine praepubertäre Mädchen den gleichen GH-Sekretionsmodus aufweisen.

FINKELSTEIN fand, daß praepubertäre Kinder nur während des Schlafes höhere GH-Spiegel als 5 ng/ml besitzen (20). Der 6-Stunden-GH-Einzelwert ($9^{50} - 15^{50}$) ist ein reiner Tagwert, d. h. die Kinder befanden sich in der Phase des Wachseins. Pat. Nr. 5 kommt mit 4,6 ng/ml aber nahe an diesen Wert heran. Da die Kinder zwischen 20^{00} und 21^{00} einschliefen, entspricht der 12-Stunden-GH-Einzelwert ($15^{50} - 21^{50}$) größtenteils der Wachphase der Kinder. Fünf Patienten hatten während dieser Zeit einen Wachstumshormonspiegel, der sich zwischen 5,2 und 6,2 ng/ml bewegte. Es erscheint fraglich, ob diese Erhöhung ausschließlich durch den beginnenden Schlaf zustande kam, oder ob nicht schon während der Wachphase GH-Werte, die

5 ng/ml überstiegen, sezerniert wurden.

Die Kinder erwachten durchschnittlich um 7⁰⁰, sodaß der 24-Stunden-GH-Einzelwert (3⁵⁰ - 9⁵⁰) zu 50% die späte Schlafphase und zu 50% die frühe Wachphase darstellt. Bei diesem Wert wurde ein GH-Einzelwert über 5 ng/ml gefunden, und ein Wert erreichte ihn genau.

Definitive Aussagen, ob ein GH-Wert während der Wachphase 5 ng/ml überschritt, sind nicht zu machen, da die GH-Einzelwerte als Querschnitt über 6 Stunden bestimmt wurden und nicht die 20-Minutenwerte.

Die großen Kinder besaßen einen 24-Stunden-GH-Gesamtdurchschnitt von 3,1 ng/ml. Sieben Kinder (0,9 - 2,9 ng/ml) lagen unter und acht Kinder (3,2 - 8,8 ng/ml) über diesem GH-Wert. Die genauen GH-Einzelwerte geben die Abb. 6 und die Tabelle IV wieder. Vier große Kinder unterschritten sogar mit ihrem 24-Stunden-GH-Gesamtdurchschnitt den 24-Stunden-GH-Gesamtdurchschnitt der kleinen Kinder, zwei erreichten ihn mit 2,7 ng/ml genau. Es gibt also nicht nur zu große pubertäre Kinder mit einer relativ niedrigen GH-Sekretion, sondern auch zu große pubertäre Kinder, die weniger GH sezernieren als kleine praepubertäre Kinder.

Daß das radioimmunologisch aktive GH nicht gleichbedeutend mit dem biologisch aktiven GH ist, wurde bereits erwähnt.

Auch wurde auf das Problem des Ansprechens der Endorgane auf das Wachstumshormon hingewiesen. Interessant wäre es ferner zu wissen, ob bei der hohen GH-Sekretion, die einige große

pubertäre Kinder aufweisen, das gesamte GH biologisch voll aktiv ist, oder ob ein exzessiv hoher GH-Spiegel biologisch gleichbedeutend ist mit einem niedrigerem. Wenn dieser Fragenkomplex gelöst wäre, wären sowohl die niedrigen als auch die hohen GH-Spiegel besser einzuordnen.

Bei einer oberflächlichen Betrachtung könnte man sagen, daß der 24-Stunden-GH-Gesamtdurchschnitt der großen pubertären Kinder (3,1 ng/ml) höher ist als der, den die kleinen praepubertären Kinder (2,7 ng/ml) aufweisen. Allerdings ändert sich dieses Ergebnis, wenn man bei den großen pubertären Kindern zwischen den Geschlechtern differenziert. Der 24-Stunden-GH-Gesamtdurchschnitt der großen Mädchen beträgt 5,2 ng/ml, der der großen Jungen nur 2,6 ng/ml. Diese Differenz ist signifikant. Die 6-Stunden-GH-Mittelwerte lagen bei 2,4 bzw. 2,1 ng/ml, die 24-Stunden-GH-Mittelwerte bei 1,9 bzw. 1,5 ng/ml. Die GH-Abweichung betrug also nur 0,3 ng/ml bei den 6-Stunden-GH-Mittelwerten und 0,4 ng/ml bei den 24-Stunden-GH-Mittelwerten. Ein großer Unterschied läßt sich bei den 12- und 18-Stunden-GH-Mittelwerten feststellen. Hier beträgt die Differenz der 12- und 18-Stunden-GH-Mittelwerte 3,8 bzw. 5,8 ng/ml.

1966 beobachtete MERIMÉE eine erhöhte GH-Ausschüttung nach exogener Oestrogenzufuhr auf Stimulationen (63).

Die von uns untersuchten großen pubertären Mädchen antworteten auf den Insulintoleranztest mit einer durchschnittlichen GH-Sekretion von 17,0 ng/ml. Diese Werte sind gegenüber denen der praepubertären kleinen Kinder (15,5 ng/ml) erhöht. Man

kann also sagen, daß nicht nur nach exogener, sondern auch nach endogener Oestrogenerhöhung eine vermehrte GH-Ausschüttung auf Stimulationstests erfolgt. Allerdings wurde bei den Mädchen keine Oestrogenbestimmung vorgenommen. Es ist aber bekannt, daß pubertierende Mädchen einen höheren Oestrogenspiegel besitzen als praepubertäre (6).

Uneinigkeit besteht über den Zusammenhang von Testosteron und Wachstumshormon. FRASIER, ILLIG und MARTIN untersuchten nach exogener Testosteronzufuhr die GH-Sekretion bei Stimulationstests. Sie fanden hierbei erhöhte GH-Spiegel gegenüber praepubertären Kindern (22, 43, 61). ILLIG und MARTIN vertreten auch die Meinung, mit dem Erreichen der Pubertät nehme die GH-Sekretion durch die endogene Testosteronerhöhung zu.

THOMPSON untersuchte den Wachstumshormonspiegel bei prae- und postpubertären Jungen ohne Stimulationstests. Er stellte fest, es bestehe kein Zusammenhang zwischen einer Testosteron- und einer GH-Erhöhung (91). PRADER zeigte im Gegensatz dazu, daß bei verzögerter Pubertät mit geringer Testosteronproduktion sich durch exogene Testosterongabe eine erhöhte GH-Sekretion erzielen läßt (75). KNORR und BUTENANDT konnten durch Testosteronbehandlung bei pubertären Jungen eine Beschleunigung der Wachstumsrate erzielen (49).

Unsere Untersuchungen ergaben im Vergleich zu den praepubertären kleinen Kindern (2,7 ng/ml) keinen höheren 24-Stunden-GH-Gesamtdurchschnitt (2,6 ng/ml). Ohne Unterschied verlief auch die GH-Ausschüttung nach Insulinstimulation. Der stimulierte Wert beträgt bei den praepubertären Kindern durch-

schnittlich 15,5 ng/ml, bei den pubertären Jungen 15,8 ng/ml. Diese Ergebnisse decken sich mit den Untersuchungen von THOMPSON. Eine Testosteronbestimmung wurde nicht durchgeführt.

FRASIER kam zu dem Ergebnis, daß pubertäre Mädchen und Jungen auf den Insulintoleranztest die gleiche Antwort geben (22). Unsere pubertären Mädchen hatten nach Stimulation eine durchschnittliche GH-Sekretion von 17,0 ng/ml, die Jungen von 15,8 ng/ml. Der GH-Spiegel der Mädchen war also im Gegensatz zu dem der Jungen erhöht. Die GH-Antwort der Jungen entsprach dagegen mehr der, die praepubertäre Kinder (15,5 ng/ml) gaben (86). Eine Darstellung der GH-Spiegel vor und nach Insulinbelastung zeigen die Abb. 18 und 19.

Aus unseren Untersuchungen läßt sich ableiten, daß die Testosteronerhöhung durch die einsetzende Pubertät keine Steigerung der GH-Sekretion bewirkt. Die Jungen ändern demnach in der Pubertät nicht ihren GH-Sekretionsmodus, sie behalten den der Praepubertät inne.

Dagegen wird die GH-Sekretion der Mädchen mit dem Einsetzen der Pubertät gesteigert. Vor allem findet die vermehrte GH-Ausschüttung während des Schlafes statt.

Unklar ist das biologische Ziel der GH-Erhöhung bei pubertären Mädchen, und das Beibehalten der GH-Sekretion bei pubertären Jungen. Es wäre möglich, daß die erhöhte GH-Sekretion der Mädchen für einen schnelleren Schluß der Epiphysenfugen mitverantwortlich ist. Das Resultat wäre, daß trotz eines höheren GH-Spiegels im Endeffekt ein geringeres Körperwachstum als bei

einer niedrigeren GH-Ausschüttung zu verzeichnen wäre. Umgekehrt müßte man es bei den Jungen sehen. Der niedrigere GH-Spiegel läßt einen langsameren Epiphysenschluß zu, sodaß letzten Endes das Längenwachstum bei Jungen stärker zunehmen kann als bei den Mädchen. Unterstützung findet diese Theorie in der Tatsache, daß bei Mädchen die Epiphysenfugen zu einem früheren Lebensalter geschlossen sind als bei den Jungen.

Die kleinen adipösen Kinder lagen mit ihrem 24-Stunden-GH-Gesamtdurchschnitt von 1,7 ng/ml deutlich unter dem 24-Stunden-GH-Gesamtdurchschnitt der kleinen normalgewichtigen Kinder (3,1 ng/ml). Das gleiche war bei den großen Kindern zu beobachten. 24-Stunden-GH-Gesamtdurchschnitt 2,4 ng/ml, 24-Stunden-GH-Gesamtdurchschnitt der Normalgewichtigen 4,6 ng/ml. Bei allen adipösen Kindern ist also der GH-Spiegel erniedrigt (96). Eine graphische Darstellung der GH-Einzelwerte geben Abb. 4, 9 und 10 wieder. Bei den großen adipösen Kindern haben die Mädchen einen 24-Stunden-GH-Gesamtdurchschnitt von 2,8 ng/ml die Jungen von 1,8 ng/ml. Die Oestrogenerhöhung nach dem Einsetzen der Pubertät läßt auch die GH-Sekretion bei den adipösen Mädchen ansteigen. Die durchschnittliche Erhöhung gegenüber kleinen adipösen Mädchen beträgt hier nur 1,7 ng/ml/24 h, während die normalgewichtigen Mädchen in der Pubertät einen durchschnittlichen GH-Anstieg von 3,4 ng/ml/24 h haben.

Bei den adipösen Jungen ist das Einsetzen der Pubertät mit keinem GH-Anstieg verbunden. 24-Stunden-GH-Gesamtdurchschnitt

der praepubertären adipösen Jungen 1,9 ng/ml, der der pubertären adipösen Jungen 1,8 ng/ml. Diese Ergebnisse decken sich mit denen, die auf S. 44/45 über die Pubertät gemacht wurden. Außerdem zeigen sie, daß sowohl praepubertäre kleine adipöse als auch pubertäre große adipöse Kinder niedrigere GH-Spiegel aufweisen als entsprechende normal- oder untergewichtige Kinder. Die großen adipösen Kinder liegen sogar mit jedem GH-Mittelwert unter denen der kleinen normalgewichtigen Kinder (Abb. 17). Wie Abb. 4, 9 und 10 zeigen, ist der größte Unterschied beim 18-Stunden-GH-Mittelwert zu finden (40, 77). Der niedrigere 24-Stunden-GH-Gesamtdurchschnitt der adipösen Kinder ist demnach hauptsächlich auf eine geringe GH-Sekretion während des Schlafes zurückzuführen.

Die normalgewichtigen kleinen Kinder hatten eine durchschnittliche Abweichung von der Sollgröße von -11,9 cm, die kleinen adipösen Kinder von -15,9 cm. Unsere kleinen adipösen Kinder sind also durchschnittlich um 4 cm kleiner als die kleinen normalgewichtigen. Daraus läßt sich vielleicht ableiten, daß bei für ihr Alter zu kleinen Kindern eine Adipositas durch die Hemmung der GH-Sekretion die Wachstumsrate noch weiter verkleinert.

Ein anderes Bild ergibt sich bei den großen Kindern. Die normalgewichtigen großen Kinder hatten eine durchschnittliche Abweichung von der Sollgröße von +18,7 cm, die großen adipösen Kinder von +18,5 cm. Bei den großen adipösen Kindern ist also trotz Erniedrigung des GH-Spiegels keine entsprechende Wachstumshemmung wie bei den kleinen adipösen Kindern festzustellen.

Adipöse Kinder antworten auf den Insulintoleranztest mit einer schwächeren GH-Sekretion als normalgewichtige (3, 92). Bei unseren Untersuchungen wurde bei kleinen adipösen Kindern nach Insulingabe ein durchschnittlicher GH-Spiegel von 13,0 ng/ml gemessen (normalgewichtige kleine Kinder 16,6 ng/ml), bei den großen adipösen Kindern 13,6 ng/ml (normalgewichtige große Kinder 16,9 ng/ml). Unsere adipösen Kinder reagierten demnach auf den Insulintoleranztest mit einer geringeren GH-Sekretion als unsere normalgewichtigen. Da verschiedene Forscher nachweisen konnten, daß Adipöse auch nach einer Arginin-infusion geringere GH-Antworten haben als Normalgewichtige, kann man allgemein sagen, daß adipöse Kinder auf Stimulations-tests mit einer geringeren GH-Sekretion antworten als Normalgewichtige (11, 14, 16).

Bei der Betrachtung der GH-Mittelwerte ist auffallend, daß bei den kleinen und bei den großen Kindern die 18-Stunden-GH-Mittelwerte (21^{50} - 3^{50}) die höchsten GH-Spiegel anzeigen (4,1 bzw. 7,5 ng/ml). Bei 25 Kindern stellen sie auch den höchsten 18-Stunden-GH-Einzelwert dar. Fünf Kinder haben den 12-Stunden-GH-Einzelwert, zwei Kinder den 24-Stunden-GH-Einzelwert und ein Kind den 6-Stunden-GH-Einzelwert als höchsten GH-Wert. Der 12-Stunden-GH-Mittelwert, der den Beginn des Schlafes beinhaltet und der insgesamt gesehen der zweitgrößte GH-Mittelwert ist, hat eine Größe von 2,9 ng/ml bei den kleinen und 3,9 ng/ml bei den großen Kindern.

Erstmalig beschrieb QUABBE, daß während des Schlafes der GH-Spiegel erhöht ist (76). Seither beschäftigten sich viele Wissen-

schaftler mit der Frage nach der vermehrten GH-Sekretion während des Schlafes. Sie kamen zu der einstimmigen Erkenntnis, daß die höchsten GH-Spiegel in den ersten Stunden des Tiefschlafes gefunden werden (17, 39, 84). Die Annahme, die nächtliche Hypoglykämie sei für die vermehrte GH-Sekretion verantwortlich, erwies sich als falsch. Ein BZ-Abfall von 20 - - 30 mg% provoziert wohl in den meisten Fällen einen signifikanten GH-Anstieg (27). Aber die nächtlichen GH-Spitzen ließen sich auch durch Glucose-Infusionen, welche die Hypoglykämie abfingen, nicht über längere Zeit unterdrücken (25, 28). Ebenso sind Schwankungen des Fettsäuren-, Kortisol- und Insulinspiegels nicht für die vermehrte GH-Sekretion verantwortlich (79). Der unterschiedliche GH-Spiegel ist scheinbar an keinen zirkadianen Rhythmus gebunden, sondern hängt von der physiologischen Schlaftiefe ab (71, 85). Daraus folgt, daß die GH-Erhöhung unabhängig von der tatsächlichen Zeit des Schlafes ist. Selbst während des Tagschlafes der Säuglinge ist ein GH-Anstieg zu verzeichnen (57). Wenn keine nachweisbaren anderen Faktoren die vermehrte GH-Sekretion hervorrufen, muß es der Schlaf selbst sein (26, 41). TAKAHASHI vermutete, daß die Mehrsekretion während des Schlafes auf eine veränderte hypothalamische Aktivität zurückzuführen ist (89). Die GH-Erhöhung findet man bei Erwachsenen, gesunden Kindern, kleinsichtigen Kindern, die keine Hypophyseninsuffizienz haben, sowie bei zu großen Kindern (19, 30).

Da wir das Blut sechs Stunden in einem Reagenzglas sammelten, können wir nur einen Zeitraum angeben, in dem die vermehrte

GH-Sekretion stattfand. Genauere Aussagen sind durch unsere Untersuchungsmethode nicht möglich.

Bei Pat. Nr. 22 und 30 wurde jedoch das in der Zeit von 21⁵⁰ - 3⁵⁰ sezernierte GH alle 20 Minuten radioimmunologisch bestimmt (Abb. 11 und 12).

Die GH-Sekretion des Pat. Nr. 22 zeigt ein Maximum mit 18,0 ng/ml bei 22¹⁰ und eines mit 2,4 ng/ml bei 1⁵⁰. In der Zwischenzeit schwankte der GH-Spiegel zwischen den angegebenen Werten. Der Pat. Nr. 22 schlief um 20⁰⁰ ein. Da die stärkste GH-Sekretion ungefähr um 22⁰⁰ auftrat, muß er zu diesem Zeitpunkt das Stadium des Tiefschlafes erreicht haben (10).

Dies ist gleichbedeutend mit dem Auftreten von D- und E-Wellen im EEG (35, 78). Bei unseren Patienten wurden allerdings keine EEG's abgeleitet.

Auch die GH-Sekretion des Pat. Nr. 30 zeigt zwei Maxima. Eines mit 8,8 ng/ml um 23⁵⁰ und eines mit 5,1 ng/ml um 3¹⁰. Der Pat. Nr. 30 schlief um 21³⁰ ein. Auch er erreichte nach ca. zwei Stunden die Phase des Tiefschlafes, was aus der GH-Sekretion ersichtlich ist. Auffällig ist, daß beide Patienten ca. zwei Stunden nach Schlafbeginn die höchste GH-Sekretion haben. Ferner, daß auch beide ca. 6 Stunden nach Schlafbeginn wiederum eine GH-Spitze erreichten. Da unsere 20-minütige GH-Bestimmung um 3⁵⁰ endete, können wir nicht angeben, ob während des Schlafes bei diesen Patienten noch weitere GH-Maxima auftraten.

HUNTER und UNGER hatten bei Erwachsenen ähnliche Modelle. Auch fanden sie, daß Frauen höhere und in der Frequenz häufigere

GH-Spitzen aufweisen als Männer (42, 94). Auch unsere großen pubertären Mädchen müssen höhere und/oder häufigere GH-Spitzen haben, denn ihr 18-Stunden-GH-Mittelwert liegt um 5,8 ng/ml höher als der der großen pubertären Jungen.

Sowohl Jungen als auch Mädchen erhöhen während des Schlafes ihre GH-Sekretion. Die Größe des Anstieges ist vergleichbar mit dem Anstieg nach Insulin- oder Arginininfusion (47, 81). Die Erhöhung ist also geschlechtsunabhängig (64). Aber die Umstände unter denen es zu einer Mehrsekretion kommt, sind bei beiden Geschlechtern verschieden (9). Der hierfür verantwortliche Mechanismus ist unbekannt.

Der 24-Stunden-GH-Einzelwert beinhaltet die letzte Schlafphase. Warum bei zwei Kindern dieser Einzelwert der höchste über 24 Stunden war, ist schwer zu sagen. Eine Erklärung wäre, die beiden Kinder erreichten erst zu dieser Zeit die Phase des Tiefschlafes. Vielleicht brachten sie der Untersuchung solche Emotionen entgegen, daß sie bis 3⁵⁰ nur oberflächlich schliefen.

Insgesamt gesehen, ist der 24-Stunden-GH-Mittelwert (kleine Kinder 2,1 ng/ml, große 1,7 ng/ml) niedrig. Diese geringe GH-Sekretion könnte wenigstens teilweise durch die vorausgegangene nächtliche GH-Sekretion selbst hervorgerufen worden sein (negativer feedback) (23, 65). Eine Bestätigung der Richtigkeit der negativen Rückkoppelung könnte sein, daß erstens der 24-Stunden-GH-Mittelwert der niedrigste GH-Mittelwert überhaupt ist, und daß er bei Kindern, die einen sehr

hohen 18-Stunden-GH-Einzelwert aufweisen, extrem niedrig ist (z. B. Pat. Nr. 19).

Der Pat. Nr. 33 hat die höchste GH-Ausschüttung in der Zeit von 9⁵⁰ - 15⁵⁰. Trotzdem ist sein 18-Stunden-GH-Einzelwert gegenüber dem 12- und 24-Stunden-GH-Einzelwert erhöht. Warum gerade der 6-Stunden-GH-Einzelwert so hoch ausfiel, ist nicht erklärbar. Vielleicht liegt eine Versuchsungenauigkeit vor.

Aus der Tabelle VII ist die GH-Veränderung während 6-stündiger Lagerung ersichtlich. Wie die Testwerte zeigen, ist nur während der ersten zwei Stunden mit einer Veränderung des radioimmunologisch aktiven GH zu rechnen. Die durchschnittliche Aktivitätsabnahme beträgt 21,3 %. Sie ist nicht an die Höhe des ursprünglichen GH-Spiegels gebunden, sondern ist sowohl bei niedrigem, als auch bei hohem GH-Spiegel gleich (Tabelle VII, Plasma 1 und Plasma 4).

Eine Berechnung des aktuellen, radioimmunologisch nachweisbaren GH wäre mathematisch wohl möglich, aber wenig sinnvoll. Worauf es bei einer Wachstumshormonuntersuchung vor allem ankommt, ist das Verhältnis der Werte zueinander (z. B. Wachwert - Schlafwert oder nicht stimulierter Wert - Stimulationswert). Die Absolutgrößen können meist vernachlässigt werden.

Da im Rahmen dieses Untersuchungsprogrammes mit dieser Methode LANTE (52) bei gesunden, mit ihrer Größe und ihrem Gewicht im Toleranzbereich liegenden Kindern, eine GH-Bestimmung über 24 Stunden durchgeführt hat, liegen entsprechende Vergleichswerte vor.

Man darf also behaupten, diese Untersuchungsmethode ist sowohl für eine 24-stündige vergleichende GH-Messung als auch zur Feststellung von GH-Mangel-Sekretion angebracht und aussagekräftig.

Zusammenfassung

1. Bei für ihr Alter zu kleinen praepubertären Kindern ohne Hypophyseninsuffizienz haben Jungen und Mädchen den gleichen GH-Sekretionsmodus.
(24-Stunden-GH-Gesamtdurchschnitt der Jungen 2,8 ng/ml,
24-Stunden-GH-Gesamtdurchschnitt der Mädchen 2,1 ng/ml)
2. Für ihr Alter zu große pubertäre Jungen haben keine höhere GH-Ausschüttung über 24 Stunden (2,6 ng/ml) als kleine praepubertäre Kinder (2,7 ng/ml).
Ihre GH-Antwort auf den Insulintoleranztest ist genauso hoch wie die der kleinen praepubertären Kinder (15,8 bzw. 15,5 ng/ml).
3. Für ihr Alter zu große pubertäre Mädchen haben höhere GH-Spiegel über 24 Stunden (5,2 ng/ml) als kleine praepubertäre Kinder (2,7 ng/ml) und große pubertäre Jungen (2,6 ng/ml). Dieser höhere GH-Spiegel ist hauptsächlich auf eine Mehrsekretion während des Schlafes zurückzuführen. Auch ist der GH-Anstieg der pubertären Mädchen nach Insulinbelastung größer (17,0 ng/ml) als bei den großen pubertären Jungen (15,8 ng/ml) und den praepubertären Kindern (15,5 ng/ml).
4. Sowohl für ihr Alter zu kleine adipöse Kinder als auch für ihr Alter zu große adipöse Kinder haben einen geringeren 24-Stunden-GH-Gesamtdurchschnitt (1,7 bzw. 2,4 ng/ml) als

die entsprechenden Normalgewichtigen (3,1 bzw. 4,6 ng/ml). Sie antworten auch auf den Insulintoleranztest geringer (13,0 bzw. 13,6 ng/ml) als Normalgewichtige (15,6 bzw. 16,9 ng/ml).

5. Die höchsten GH-Werte werden während des Schlafes gefunden. Die größte Sekretionsrate haben hier die großen pubertären Mädchen (10,6 ng/ml).
(Große pubertäre Jungen 4,8 ng/ml, kleine praepubertäre Kinder 4,1 ng/ml)
6. Die Aktivitätsabnahme des radioimmunologisch nachweisbaren GH beträgt bei 6-stündiger Lagerung über 20 %. Dennoch ist die von uns angegebene Untersuchungsmethode anzuwenden, da die Vergleichswerte wichtig sind (Wachwert - Schlafwert), die Absolutwerte dagegen meist vernachlässigt werden können.

Literaturangaben

- 1) Arky, R.A., N. Freinkel

The response of plasma human growth hormone to insulin and ethanol - induced hypoglycemia in two patients with "isolated adrenocorticotrophic defect".

Metabolism

13, 547 (1964)

- 2) Baylis, M., F.C. Greenwood, V. James, J.J. Jenkins,
J. Landon, V. Marks, E. Samols

An examination of central mechanism postulated to control growth hormone secretion in man.

Proc. Int. Symp. Growth Hormone,

Maastricht 1967, Excerpta med. (Amst.) S.89

- 3) Beck, P., J.H.T. Koumans, C.A. Winterling, M.D. Stein,
W.H. Daughaday, D.N. Kipnis

Studies of insulin and growth hormone secretion in human obesity.

J. Lab. Clin. Med.

64, 654 (1964)

- 4) Bell, J.P., R.A. Donald, E.A. Espiner

Pituitary response to insulin-induced hypoglycemia in obese subjects before and after fasting.

J. clin. endocrin.

31, 546 (1970)

- 5) Bhatia, S.K., D. Moore, R.K. Kalkhoff

Progesterone suppression of the plasma growth hormone response.

J. clin. endocrin.

35, 364 (1972)

- 6) Bidlingmaier, F., M. Wagner-Barnack, O. Butenandt, D. Knorr

Plasma estrogens in childhood and puberty under physiologic and pathologic conditions. Pediat. Res.

7, 901 (1973)

- 7) Bierich, J.R.
Über den hypophysären Zwergwuchs im Kindesalter.
Fortschr. Med.
90, 961 (1972)
- 8) Blackard, W.G., C.C. Wadell
Cholinerge blockade and growth hormone responsiveness to insulin hypoglycemia.
Proc. soc. exp. Biol. (N.Y.)
125, 1018 (1967)
- 9) Buckler, J.M.H.
The effect of age, sex, and exercise on the secretion of growth hormone.
Clin. Sci.
37, 765 (1969)
- 10) Buckler, J.M.H.
Spontaneous variations in serum growth hormone levels.
Acta endocrin.
65, 342 (1970)
- 11) Burday, S.Z., P.H. Fine, D.S. Schalch
Growth hormone secretion in response to arginine infusion in normal and diabetic subjects:
Relationship to blood glucose levels
J. Lab. Clin. Med.
71, 897 (1968)
- 12) Butenandt, O.
Die Wirkung von humanem Wachstumshormon auf Stoffwechsel und Wachstum minderwüchsiger Kinder.
Habilitationsschrift 1970, München
- 13) Butenandt, O.
Partieller Wachstumshormonmangel:
Endogener Wachstumshormongehalt und Wirkung von exogen zugeführtem humanem Wachstumshormon.
Klin. Wschr.
51, 266 (1973)

- 14) Carnelutti, M., M.J. del Guericco, G. Chiumello
Influence of growth hormone on the
pathogenesis of obesity in children.
J. Pediatrics
77, 285, (1970)
- 15) Conte, F.A., S.L. Kaplan, C.A.L. Abrams, M.M. Grumbach
Growth hormone secretion in cachexia
J. Pediatrics
69, 969 (1966)
- 16) Copinschi, G., I.G. Wegienka, S. Hone, P.H. Forsham
Effect of arginine on serum levels of insulin
and growth hormone in obese subjects.
Metabolism
16, 485 (1967)
- 17) Cryer, P.E., W.H. Daughaday
Regulation of growth hormone secretion in
acromegaly.
J. clin. endocrin.
29, 386 (1969)
- 18) Danowski, T.S., C.T. Tsai, C.R. Morgan, J.R. Sieracki,
R.A. Alley, T.J. Robbins, G. Sabeh, J.H. Sundler
Serum growth hormone and insulin in females
without glucose tolerance.
Metabolism
18, 811 (1969)
- 19) Finkelstein, J.W., T.F. Anders, E.J. Sachar, H.P. Roffwarg,
L.D. Hellman
Behavioral state, sleep stage and growth
hormone levels in human infants.
J. clin. endocrin.
32, 368 (1971)
- 20) Finkelstein, J.W., H.P. Roffwarg, R.M. Boyar, J. Kream,
L.D. Hellman
Age-related change in the twenty-four-hour
spontaneous secretion of growth hormone.
J. clin. endocrin.
35, 665 (1972)

- 21) Frantz, A.G., M.T. Rabkin
Human growth hormone. Clinical measurement,
response to hypoglycemia, and suppression
by corticosteroids.
N. Engl. J. Med.
271, 1375 (1964)
- 22) Frasier, S.D., J.M. Hilburn, F.G. Smith
Effect of adolescence on the serum growth
hormone response to hypoglycemia.
J. Pediatrics
77, 465 (1970)
- 23) Frohman, L.A., T. Aceto, M.H. MacGillivray
Studies of growth hormone secretions in
children:
normal, hypopituitary and constitutionally
delayed.
J. clin. endocrin.
27, 1409 (1967)
- 24) Glick, S.M., J. Roth, R.S. Yalow, S.A. Berson
Immunoassay of human growth hormone in plasma.
Nature
199, 784 (1963)
- 25) Glick, S.M., S. Goldsmith
Secretion of human growth hormone.
Int. Symp. Growth Hormone, Mailand 1967
Excerpta med. (Amst.), S. 84
- 26) Glick, S.M., S. Goldsmith in:
Growth hormone, Pecile, A. and Muller E.E.Eds.,
Excerpta med. (Amst.) 1968, S. 84
- 27) Glick, S.M.
Hypoglycemic threshold for human growth
hormone release.
J. clin. endocrin.
30, 619 (1970)
- 28) Goldsmith, S.J., S.M. Glick
Rhythmicity of human growth hormone secretion.
Mount Sinai J. Med.
37, 501 (1970)

- 29) Gotlin, R.W., J.W. Mace, H.K. Silver
Raised nyctohemeral (night and day) growth-
-hormone levels in conditions with primordial
short stature.
Lancet
I, 626 (1971)
- 30) Gotlin, R.W., J.P. MacReynolds, R.S. Dubois
Influence of fasting and a low simple
carbohydrate diet on insulin secretion in
exogenous obesity.
Clin. Res.
19, 201 (1971)
- 31) Greenwood, F.C., J. Landon
Growth hormone secretion in response to
stress in man.
Nature
210, 540 (1966)
- 32) Greenwood, F.C., J. Landon, T.C.B. Stamp
The plasma sugar, free fatty acid, cortisol,
and growth hormone response to insulin.
J. clin. Invest.
45, 429 (1966)
- 33) Hansen, K.F.
Radioimmunoassay of growth hormone in human
plasma. Methodological studies and plasma
immunoreactive growth hormone concentrations
during insulin induced hypoglycemia in normal
children and adults.
Acta endocrin.
71, 649 (1972)
- 34) Helge, H., B. Weber, H.J. Quabbe
Growth hormone release and venepuncture.
Lancet
I, 204 (1969)
- 35) Henrichs, J., R. Illig, A. Hecker
Wachstumshormonkonzentration während des er-
sten tiefen Nachtschlafes (EEG Stadien
D und E) bei 20 Kindern mit normalem Wachs-
tum.

Helv. Paed. Acta

26, 649 (1971)

36) Hillman, A., E. Colle

Plasma growth hormone and insulin responses
in short children.

Am. J. Dis. Childh.

117, 636 (1969)

37) Honda, Y., K. Takahashi, S. Takahashi, K. Azumi, M. Irie,
M. Sakuma, T. Tsyshima, K. Shizume

Growth hormone secretion during nocturnal
sleep in normal subjects.

J. clin. endocrin.

29, 20 (1969)

38) Hunter, W.M., F.C. Greenwood

A radio-immunelectrophoretic assay for human
growth hormone.

Biochem. J.

91, 43 (1964)

39) Hunter, W.M., W.M. Rigal

Plasma growth hormone in children at night
and following glucose load.

Acta endocrin.

100, 121 (1965)

40) Hunter, W.M., J.A.R. Friend, J.A. Strong

The diurnal pattern of plasma growth hormone
concentration in adults.

J. clin. endocrin.

34, 139 (1966)

41) Hunter, W.M., W.M. Rigal

The diurnal pattern of plasma growth hormone
concentration in children and adolescents.

J. clin. endocrin

34, 147 (1966)

42) Hunter, W.M., W.M. Rigal, M.Y. Sukkar in:

Growth hormone, Pecile, A. and Muller E.E.Eds.,
Excerpta.med. (Amst.) 1968, S. 373

- 43) Illig, R., A. Prader
Effect of testosterone on growth hormone
secretion in patients with anorchia and
delayed puberty.
J. clin. endocrin.
30, 615 (1970)
- 44) Iwatsubu, H., K. Omori, Y. Okada, M. Fukuchi, K. Miyai,
H. Abe, Y. Kumahara
Human growth hormone secretion in primary
hypothyroidism before and after treatment.
J. clin. endocrin.
27, 1751 (1967)
- 45) Jackson, D., D.B. Grant, B.E. Clayton
A simple oral test of growth hormone secretion
in children.
Lancet
II, 373 (1968)
- 46) Job, J.C., P.C. Sizonenko, M. Balage
Statistical interpretation of arginine and
insulin growth hormone secretion stimulation
tests.
Arch. franc. Pediat.
28, 505 (1971)
- 47) Kaplan, S.L., C.A.L. Abrams, J.J. Bell, F.A. Conte,
M.M. Grumbach
Growth and growth hormone
I. Changes in serum level of growth hormone
following hypoglycemia in 134 children with
growth-retardation.
Pediat. Res.
2, 43 (1968)
- 48) Knobil, E., J. Hotchkiss
Growth hormone
Ann. Rev. Physiol.
26, 47 (1964)
- 49) Knorr, D., O. Butenandt
Zur Behandlung des hypophysären Zwergwuchses
mit anabolen Steroiden.

Z. Kinderheilk.

86, 489 (1962)

- 50) Kowarski, A., R.G. Thompson, C.J. Migeon, R.M. Blizzard
Determination of integrated plasma
concentrations and true secretion rate of
human growth hormone.
J. clin. endocrin.

32, 356 (1971)

- 51) Landon, J., F.C. Greenwood, T.C.B. Stamp, V. Wynn
The plasma sugar, free fatty acid, cortisol,
and growth hormone response to insulin and
the comparison of this procedure with other
tests of pituitary and adrenal function.
II. In patients with hypothalamic or
pituitary dysfunction or anorexia nervosa.
J. clin. Invest.

45, 437 (1966)

- 52) Lante, D.

Wachstumshormonbestimmung über 24 Stunden bei
normalgroßen Kindern.

Dissertation 1974, München

- 53) Laron, Z., A. Pertzalan

The syndrome of pituitary dwarfism with high
serum concentrations of growth hormone.

Acta endocrin.

119, 18 (1967)

- 54) Lawrence, A.M., L. Kirsteins

Growth hormone dynamics in acromegaly.

J. clin. endocrin.

30, 646 (1970)

- 55) Li, C.H.

Human pituitary growth hormone XXXII.

The primary structure of the hormone:

Revision.

Arch. Biochem. Biophys.

146, 233 (1971)

- 56) Lucke, C., S.M. Glick

The effect of medroxyprogesterone acetate
on the sleep induced peak of growth hormone
secretion.

J. clin. endocrin.

33, 851 (1971)

- 57) Mace, J.W., R.W. Gotlin, D.C. Parker, J.F. Sassin,

L.G. Rossman

Circadian evaluation of serum growth hormone
in estimation of growth hormone competence.
Program and Abstracts of the 16th Annual
Meeting of the Western Society for Pediatric
Research, Nov. 25 - 26,

1968, Denver, Colorado, p. 54

- 58) Mace, J.W., R.W. Gotlin

Cerebral Gigantism

Clin. Pediat.

9, 662 (1970)

- 59) Mace, J.W., R.W. Gotlin, J.F. Sassin, D.C. Parker,

L.G. Rossman

Usefulness of post sleep human growth hormone
release as a test of physiologic growth
hormone secretion.

J. clin. endocrin.

31, 225 (1970)

- 60) Mace, J.W., R.W. Gotlin, P. Beck

Sleep related human growth hormone release:
a test of physiologic growth hormone secretion
in children.

J. clin. endocrin.

34, 339 (1972)

- 61) Martin, L.G., J.W. Clark, T.B. Connor

Growth hormone secretion enhanced by
androgens.

J. clin. endocrin.

28, 425 (1968)

- 62) Merimee, T.J., D.A. Lillicrap, D. Rabinowitz
Effect of arginine on serum levels of human
growth hormone.
Lancet
II, 668 (1965)
- 63) Merimee, T.J., A. Burgess, D. Rabinowitz
Sex determined variation in serum insulin
and growth hormone response to amino acid
stimulation.
J. clin. endocrin.
26, 791 (1966)
- 64) Merimee, T.J., D. Rabinowitz, L. Riggs, J.A. Burgess,
D.L. Rimoin, V.A. McKusick
Arginine infusion in naturity onset diabetes
mellitus. Definitive output of insulin and
of growth hormone.
N. Engl. J. Med.
276, 434 (1967)
- 65) Merimee, T.J., D. Rabinowitz, S.E. Fineberg
Arginine - initiated release of human growth
hormone. Factors modifying the response in
normal man.
N. Engl. J. Med.
280, 1434 (1969)
- 66) Merimee, T.J., J.D. Hall, D.L. Rimoin, V.A. McKusick
A metabolic and hormonal basis for
classifying ateliotic dwarfs.
Lancet
I, 963 (1969)
- 67) Meyer, V., E. Knobil
Growth hormone secretion in the
unanesthetized rhesus monkey in response
to noxious stimuli.
Endocrin.
80, 163 (1967)
- 68) Mitchell, M.L., M.J. Byrne, J. Silver
Growth hormone release by glucagon

Lancet

I, 289 (1969)

- 69) Najjar, S., R.M. Blizzard

Current concepts regarding human growth hormone (somatotropin).

Ped. clin. N. Amer.

13, 437 (1966)

- 70) Parker, M.L., J.M. Hammond, W.A. Daughaday

The arginine provocative test: An aid in the diagnosis of hyposomatotropism.

J. clin. endocrin.

27, 1129 (1967)

- 71) Parker, D.C., J.F. Sassin, J.W. Mace, R.W. Gotlin,
L.G. Rossman

Human growth hormone release during sleep: Electroencephalographic correlation.

J. clin. endocrin.

29, 871 (1969)

- 72) Penny, R., R.M. Blizzard

The possible influence of puberty on the release of growth hormone in three males with apparent isolated growth hormone deficiency.

J. clin. endocrin.

34, 82 (1972)

- 73) Pimstone, B.L., W.Wittmann, J.D.L. Hansen, P. Murray
Growth hormone and kwashiorkor.

Lancet

II, 779 (1966)

- 74) Pimstone, B.L., G. Barbezat, J.D.L. Hansen, P. Murray
Studies on growth hormone secretion in protein caloric malnutrition.

Amer. J. clin. Nutr.

21, 482 (1968)

- 75) Prader, A.

12th International Congress of Pediatrics, Mexico City, 1968 (Diskussionsbemerkung zu R.M. Blizzard).

- 76) Quabbe, H.J., E. Schilling, H. Helge
Pattern of growth hormone secretion during
a 24-hour fast in normal adults.
J. clin. endocrin.
26, 1173 (1966)
- 77) Quabbe, H.J., H. Helge
Verhalten der STH-Sekretion bei der Fett-
sucht.
Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft
für Innere Medizin, 73. Kongress, S. 389
(1967)
- 78) Quabbe, H.J., H. Helge, S. Kubicki
Nocturnal growth hormone secretion:
Correlation with sleeping EEG in adults and
pattern in children and adolescents with
non-pituitary dwarfism, overgrowth and with
obesity.
Acta endocrin.
67, 767 (1971)
- 79) Quabbe, H.J., H.J. Bratzke, U. Siegers, K. Elban
Studies on the relationship between plasma
free fatty acids and growth hormone
secretion in man.
J. clin. Invest.
51, 2388 (1972)
- 80) Raiti, S., W.T. Davis, R.M. Blizzard
A comparison of the effects of insulin
hypoglycemia and arginine infusion on release
of human growth hormone.
Lancet
II, 1182 (1967)
- 81) Root, A.W., R.L. Rosenfield, A.M. Bongiovanni, W.R. Eberlein
The plasma growth hormone response to
insulininduced hypoglycemia in children with
retardation of growth.
Pediatrics
39, 844 (1967)

- 82) Roth, J., S.M. Glick, R.S. Yalow, S.A. Berson
Hypoglycemia: A potent stimulus to secretion
of growth hormone.
Science
140, 987 (1963)
- 83) Roth, J., S.M. Glick, R.S. Yalow, S.A. Berson
Secretion of human growth hormone:
Physiologic and experimental modification.
Metabolism
12, 577 (1963)
- 84) Roth, J., S.M. Glick, P. Cuatrecasas, C.S. Hollander
Acromegaly and other disorders of growth
hormone secretion.
Ann. Int. Med.
66, 760 (1967)
- 85) Sassin, J.F., D.C. Parker, J.W. Mace, R.W. Gotlin,
L.C. Johnson, L.G. Rossman
Human growth hormone release: Relation to
slow-wave sleep and sleep waking cycles.
Science
165, 513 (1969)
- 86) Sperling, M.S., F.M. Kenny, A.L. Drash
Arginine-induced growth hormone responses
in children: Effect of age and puberty.
J. Pediat.
77, 462 (1970)
- 87) Sukkar, M.Y., W.M. Hunter, R. Passmore
Changes in plasma levels of insulin and
growth-hormone levels after a protein meal.
Lancet
II, 1020 (1967)
- 88) Szionenko, P.C., J.C. Job, S. Sebouk, A. Rossier
Gigantisme cerebral de l'enfant dosage de
l'hormone de croissance dans le plasma.
Arch. franc. Pediat.
25, 151 (1968)

- 89) Takahashi, Y., D.M. Kipnis, W.H. Daughaday
Growth hormone secretion during sleep.
J. clin. Invest.
47, 2079 (1968)
- 90) Theodoridis, C.C., C.A. Brown, G.W. Chance, P.H.W. Rayner
Growth hormone response to oral glucose in
children with simple obesity.
Lancet
I, 1068 (1969)
- 91) Thompson, R.G., A. Rodriguez, A. Kowarski, C.J. Migeon,
R.M. Blizzard.
Integrated concentrations of growth hormone
correlated with plasma testosterone and bone
age in preadolescent and adolescent males.
J. clin. endocrin.
35, 334 (1972)
- 92) Tschobroutsky, G., G. Rosselin, R. Assan, P. Freychet,
M. Derot
Vague J. and Denton R.M., Eds.
Physiopathology of Adipose Tissue,
Excerpta med. (Amst.) S. 269, 1969
- 93) Tsushima, T., F. Matsuzaki, M. Irie
Effect of heparin administration on plasma
growth hormone concentrations.
Proc. Soc. exp. biol. Med.
133, 1084 (1970)
- 94) Unger, R.H., A.M. Eisentraut, L.L. Madison, M.D. Siperstein
Fasting levels of growth hormone in men and
women.
Nature
205, 804 (1965)
- 95) Utiger, R.D.
Extract on and radioimmunoassay of growth
hormone in human serum.
J. clin. endocrin.
24, 60 (1964)

- 96) Weber, B.
Untersuchungen über die Insulin- und
STH-Sekretion bei adipösen und diabetischen
Kindern mit Hilfe radioimmunologischer
Methoden.
Msch. Kinderheilk.
118, 220 (1970)
- 97) Werder, K. von, W.C. Stevens, T.H. Cromwell, E.J. Eger,
P.H. Forsham
Growth hormone secretion during longterm
anaesthesia in man.
Hormone metab. Res.
2, 309 (1970)
- 98) Werder, K. von, K. Schwarz
Regulation der Sekretion von Wachstumshormon
beim Menschen.
Dtsch. Med. Wschr.
96, 2012 (1971)
- 99) Yalow, R.S., S.M. Glick, J. Roth, S.A. Berson
Plasma insulin and growth hormone levels
in obesity and diabetes.
Ann. N.Y. Acad. Sci.
131, 357 (1965)
- 100) Zimmermann, T.S., M.G. White, W.H. Daughaday, F.C. Goetz
Hypopituitarism with normal or increased
height:
Report of two cases with measurement of
plasma growth hormone levels.
Amer. J. med.
42, 146 (1967)

Herrn Privatdozent Dr. O. Butenandt möchte ich für die freundliche Überlassung des Themas, sowie für die zahlreichen Anregungen danken.

Bedanken möchte ich mich auch bei den Ärzten, den Medizin. Techn. Assistentinnen und den Schwestern der Universitäts-Kinderklinik München, die mich freundlicherweise bei meiner Arbeit unterstützten.

Lebenslauf

Am 15. November 1944 wurde ich als Sohn des Betriebsleitungsassistenten Richard Eder und seiner Ehefrau Johanna, geb. Bachofer, in Matzenbach geboren.

Mein Vater fiel 1945 in Rußland.

1963 beendete ich meine Lehrzeit als Technischer Zeichner Lehrling. Ich arbeitete dann in meiner Lehrfirma als Technischer Zeichner und besuchte abends weiterführende Schulen. Im Rahmen des 2. Bildungsweges erwarb ich 1967 das Reifezeugnis am Münchenkolleg. Mein Medizinstudium begann ich im Sommersemester 1968 in München. Im Frühjahr 1969 legte ich die Naturwissenschaftliche Vorprüfung und im Frühjahr 1971 die Ärztliche Vorprüfung an der Universität München ab. Im Sommer 1974 beschloß ich mein Studium mit dem medizinischen Staatsexamen.

